Aus der Abteilung für Paidopathologie und Placentologie
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. med. M. Vogel)
im Institut für Pathologie des Klinikums Charlottenburg
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. S. Blümcke)

Morphometrische Untersuchungen der Plazenta nach Heparintherapie in der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karin Schneider, geb. Semmel
aus Neuenhaßlau

1985

Aus der Abteilung
für Psychologie und Pädagogik
der Deutschen Hochschule für Politik
(Prof. Dr. phil. et med. O. Tumlirz)
in Verbindung mit der Psychologischen
Abteilung des Pharmakologischen
Instituts der Universität Berlin
(Prof. Dr. med. H. Kleinschmidt)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Schneider, cand. med.

Aus der Abteilung
für Paidopathologie und Placentologie
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. med. M. Vogel)
im Institut für Pathologie
des Klinikums Charlottenburg
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. S. Blümcke)

Morphometrische Untersuchungen der Plazenta nach Heparintherapie in der Schwangerschaft

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karin Schneider, geb. Semmel
aus Neuenhaßlau

Referent: Prof. Dr. med. M. Vogel

Korreferent: Prof. Dr. med. H.-J. Merker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. 4. 1985

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung 4

2. Entwicklung der Plazenta 6

2.1 Orthologische Entwicklung der Plazenta 6
2.2 Fibrin - Fibrinoid 9

3. Material 14

4. Methode 16

4.1 Die makroskopische Untersuchung der Plazenta 16

4.1.1 Plazentagewicht 16
4.1.2 Plazentaquotient 16
4.1.3 Basalplattenfläche 17
4.1.4 Durchblutungsstörungen 17

4.2 Die histologische Untersuchung der Plazenta 18

4.3 Die morphometrische Untersuchung der Plazenta 19

4.3.1 Die histometrische Methode 19
4.3.2 Die Anwendung der histometrischen Methode 21

4.4 Statistik 24

5. Ergebnisse 25

5.1 Heparinindikation 25
5.2 Daten zur Mutter 25
5.3 Daten zum Kind 27

5.4 Plazentabefunde 32

5.4.1 Makroskopische Untersuchungen 32
5.4.1.1 Plazentagewicht 32
5.4.1.2 Plazentaquotient 35
5.4.1.3 Basalplattenfläche 36
5.4.1.4 Durchblutungsstörungen 37

5.4.2 Histologische Untersuchungen 41

5.4.3 Histometrische Untersuchungen 45
5.4.3.1 Chorionzotten 45
5.4.3.2 Kernknospen 49
5.4.3.3 Kernknoten 49
5.4.3.4 Stoffwechselmembranen 54
5.4.3.5 Mikrofibrin 58

6. Diskussion 63

7. Zusammenfassung 72

8. Literaturverzeichnis 74

Lebenslauf 86

1. Einleitung

Heparinbehandlungen während der Schwangerschaft erfolgen unter den verschiedensten Indikationsstellungen: Gerinnungsstörungen, Thrombosen, Embolien, Herzklappenersatz, Anomalien der großen Gefäße, Plazentainsuffizienz, fetale Mangelentwicklung und Gestose. Bei den von uns untersuchten Plazenten führte in 95% die Diagnose "intrauterine fetale Mangelentwicklung" zur Heparingabe.

In Plazenten von hypotrophen Neugeborenen findet man Veränderungen sowohl im intervillösen Raum als auch an der Plazenta fetalis. Im Zwischenzottenraum kann es als Folge von Prästase und Stase zur Bildung von Fibringerinnseln kommen. Bei Umscheidung der Tertiärzotten durch diese Fibringerinnsel kann eine Minderung des diaplazentaren Stoffaustausches (LUDWIG 1969, FOX 1968, KLOOS u. VOGEL 1974, SCHUHMANN 1972) resultieren.

Diese Zirkulationsstörungen im Zwischenzottenraum können pathologische Veränderungen der Strukturen der Plazenta fetalis bewirken. Veränderungen am Zottenepithel und -mesenchym in Form von Zottenstromafibrose sowie regressive Veränderungen an den Zottengefäßen können auftreten. Die Rami und Endzotten sind verschmälert und faserreich, die Gefäße bzw. Sinusoide sind stark vermindert oder fehlen teilweise ganz. Die Ausbildung von Stoffwechselmembranen bleibt aus und es resultiert eine Behinderung des Nährstoff- und Sauerstoffaustausches (BECKER 1972, KLOOS u. VOGEL 1974). Weiterhin führt die Mangeldurchblutung des Intervillosums zur Vermehrung der Kernknospen. Der Proliferationsreiz für den Trophoblasten scheint die Sauerstoffnot zu sein (FOX 1965). Bei Weiterbestehen des Sauerstoffmangels und geminderter nutritiver Effekte erfolgt eine Umwandlung der Kernknospen in pyknotische Kernknoten (KLOOS u. VOGEL 1974). BECKER (1981) bewertet das Auffinden von Kernknoten als Zeichen für eine gewisse Notlage der Ernährungssituation der Zotten.

Ziel einer Antikoagulationsbehandlung bei Verdacht auf eine intrauterine Mangelentwicklung, hervorgerufen durch Plazentainsuffizienz, ist es, die Versorgung des Feten zu verbessern bzw. zu normalisieren, da Heparin in den gebildeten pathogenetischen Prozeß durch Hemmung der Thromboplastin- und Thrombinaktivität eingreifen und zur Auflösung der Thrombozyten-Fibrinaggregate führen soll (LUDWIG 1969, HOFFBAUER u. BUSCH 1972 a und b). Dazu kommt laut ANGER (1974) eine Aktivierung der Fibrinolyse, die in der Schwangerschaft signifikant vermindert ist (bei einer schon bestehenden Hyperkoagulität ersten Grades in der normalen Schwangerschaft! APPEL 1971).

Folgende Literatur beschäftigt sich mit der Problematik Heparingabe bei intrauteriner fetaler Mangelentwicklung bzw. Plazentainsuffizienz: ANGER 1974, APPEL 1971, BAERTSCHI u. SCHMID u. KELLER 1974, BERG u. MELTZER 1978, BONNAR 1975, BONNAR u. REDMAN u. SHEPPARD 1975, BUSCH 1972, CHUPIN u. HERRMANN u. MAILLET 1978, HOFFBAUER u. BUSCH 1972 a und b, KRAUSE u.a. 1975, KÜNZEL 1979, LUDWIG 1969, SENFT u. KUGENER u. KORTE 1977, WULF 1981.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit beruht auf der Vorstellung, daß eine während der Schwangerschaft durchgeführte Heparinbehandlung ein regelhaftes Plazentawachstum und eine geringere Ausdehnung peri- und intervillöser Fibrinablagerungen, damit eine adäquate fetale Entwicklung ermöglicht.

Wir führten dementsprechend

1. morphometrische Untersuchungen an Plazenten nach Heparintherapie durch und
2. Vergleichsuntersuchungen an Plazenten aus Schwangerschaften ohne Antikoagulantientherapie.

2. Entwicklung der Plazenta

2.1 Orthologische Entwicklung der Plazenta

Die Plazenta hat als Mittlerorgan zwischen Mutter und Kind vielfältige Aufgaben: Stoff- und Gasaustausch, Thermoregulation der Frucht und Hormonbildung (GAUER u.a. 1972). Um diesen Aufgaben bei Fortschreiten der Schwangerschaft gerecht zu werden, ist die Plazenta ein Organ mit einer ausgeprägten phasenspezifischen Gestaltänderung. Die Entwicklung und das Wachstum der Plazenta wird durch zwei voneinander abgrenzbare Zeitabschnitte gekennzeichnet, nämlich zuerst die qualitative Gestaltänderung (Organogenese des Embryos und Tertiärzottenbildung) und danach die quantitative Veränderung der reifenden Plazenta (VOGEL 1975). Das Ziel ist, eine stoffwechselphysiologische ideale Annäherung zweier Blutkreisläufe zu erreichen (HÖRMANN 1958).

Der Reifungsprozeß der Plazenta geht einher mit der Abnahme des Zottenvolumens (Zottendurchmesser mens I ca. 140 µm, mens X 40-50 µm) und dem Ausbau des Zottenkreislaufes = Fetalisation (HÖRMANN 1953, 1958 und HÖRMANN u. LEMTIS 1965).

In der Schwangerschaftsmitte sind die Zotten groß und plump, noch ausgefüllt vom lockeren embryonalen Stroma und meist noch von einer doppelten Trophoblastschicht überzogen. Im Inneren des embryonalen Stromas liegen die fetalen Kapillaren, die noch keine regelmäßige Beziehung zur Chorionoberfläche haben. Es kommt zu diesem Zeitpunkt zur Auflösung der Zytotrophoblastzellschicht (= Langhans'sche Zellschicht). Synchron dazu rücken die Kapillaren vom Zentrum der Zotte an den Zottenrand, was aufgrund der zunehmenden Verkleinerung der Zottendurchmesser und dem Verschwinden des embryonalen Stromas in seiner Funktion als Platzhaltergewebe erleichtert wird. Die Kapillaren wandeln sich in Sinusoide mit einem Lumen bis cirka 30 µm (BECKER in Käser 1981). Sie liegen direkt subepithelial und treten in der weiteren Entwicklung

bis zum X. Monat in nahe Beziehung zum Synzytiotrophoblasten (KLOOS u. VOGEL 1974), dessen Kerne sich an den Kontaktstellen verschieben; es bilden sich "synzytio-kapilläre Membranen" (BOYD u.HAMILTON 1975) aus. Die Trennfläche zwischen mütterlichem und fetalem Blutkreislauf besteht im Bereich der "Stoffwechselmembranen" (HÖRMANN 1958) nur noch aus Zytoplasma des Chorionepithels, seiner Basalmembran, einem schmalen Zottenmesenchymsaum und der fetalen Sinusoidwand mit Basalmembran (AMOROSO 1961 zit. in KLOOS u. VOGEL 1974).
Der Abstand zwischen mütterlichem und kindlichem Blut hat sich somit von anfangs 0,025 mm auf 0,003-0,006 mm am Ende der Schwangerschaft reduziert (SNOECK 1958, WISLOCKI u. DEMPSEY 1955 zit. in VOGEL 1975).
Eine weitere Struktur der Plazenta, die Kernknospen, entsteht durch die Verschiebung und Kumulierung der Kerne des Synzytiotrophoblasten bei der Bildung der Stoffwechselmembranen. Durch Verbindung mit Kernknospen der Nachbarzotten entstehen Kernbrücken, deren Aufgaben nach Meinung von HÖRMANN (1953), SCHIEBLER u. KAUFMANN (1981 in Becker), BECKER u.a. (1981) u.a. Autoren unter anderem in einer Stützfunktion des Zottenapparates liegen soll. Auch wird eine Beteiligung am Stoffaustausch (GERL u. EICHHORN u. EICHHORN u. FRANKE 1973) sowie an der Hormonproduktion (SCHIEBLER in Födisch 1977) diskutiert. Infolge von Ischämie oder Hypoxie kann es zu einer Proliferation der Kernknospen kommen, die sich durch regressive Veränderungen in Kernknoten umwandeln können (KLOOS u. VOGEL 1974). Eine auffällige Vermehrung der Kernknoten (normal zwischen 10% und 30% der Endzottenanschnitte) wurde von FOX (1965) bei Durchblutungsstörungen der Zotten beschrieben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch die Verringerung des Zottendurchmessers und die Ausbildung der Stoffwechselmembranen eine Verbesserung der Austauschverhältnisse durch Vergrößerung der Austauschfläche und Verringerung der Trenndistanz erreicht wurde (BECKER 1981 in Käser).

Zur Beurteilung der Reife der Plazenta hat BECKER (1963, 1972, 1977, 1981) vier mikroanatomische Reifezeichen postuliert:

I = präpartale Verkleinerung des Zottendurchmessers = Oberflächenvergrößerung,
II = Umwandlung der Kapillaren in Sinusoide,
III = Kernverschiebung und Brückenbildung des Trophoblasten,
IV = Verengung der Stammzottengefäße, fibröse Versteifung ihrer Wandung zur Drosselung des fetalen Blutdruckes.

2.2 Fibrin - Fibrinoid

In der normalen Plazenta findet man Fibrinablagerungen schon in einem sehr frühen Stadium. Die Ablagerungen vermehren sich mit Fortschreiten der Schwangerschaft, nach WILKIN (1958) bis etwa siebenfach am Ende der Schwangerschaft gegenüber dem ersten Trimester.
Es werden folgende Zonen unterschieden:

- Fibrin an der Chorionplatte (= LANGHANS'scher Fibrinstreifen),
- ROHR'scher Fibrinoidstreifen im Bereich der Decidua,
- NITABUCH'scher Fibrinoidstreifen im näheren Bereich der Decidua,
- peri- und intervillöse Fibrinoidablagerungen,
- Fibrinoidablagerungen in den Plazentasepten und Zytotrophoblastinseln (BOYD u. HAMILTON 1975)
- intravillöses Fibrin/-oid.

Die in unserer Arbeit untersuchten peri- und intervillösen Fibrinablagerungen wurden von GERL u. EHRHARDT (1969) nach semiquantitativen Gesichtspunkten in folgende Gruppen unterteilt:

1. perivillöse Mikrofibrinoidablagerungen
   a) schmale Ablagerungen an der Zottenoberfläche mit basiswärts gelegenem möglichen Syncytiumschwund,
   b) breitbasige Ablagerungen mit der Möglichkeit der Zottenverbindung und eventuellen Resten von Syncytium,

2. intervillöse Mikrofibrinoidablagerungen
   a) ausgehend von einer Zotte mit breitflächiger Anlagerung an benachbarte Zotten; im Anlagerungsbereich noch Syncytium,
   b) ausgedehnte Mikrofibrinablagerungen mit Zottenummauerung und stärkeren degenerativen Veränderungen.

Die Fibrin- bzw. Fibrinoidablagerungen in der Plazenta, unter spezieller Berücksichtigung der peri- und intervillösen Ablagerungen, geben Anlaß zur Diskussion folgender Punkte:

- der Geneseder Ablagerungen,
- der morphologischen Zusammensetzung der Ablagerungen,
- der Aufgaben der Ablagerungen.

Der Terminus "Fibrinoid" wurde 1880 von NEUMANN für Substanzen in degeneriertem Gewebe wegen ihrer Ähnlichkeit mit Fibrin geprägt. Für die Plazenta wurde dieser Begriff erstmals von HITSCHMAN u. LINDENTHAL 1903 in Verbindung mit der Beschreibung von "weißen Infarkten" benutzt. Die Diskussion Fibrin - Fibrinoid geht auf GROSSER ab 1909 zurück (alle zit. in BOYD u. HAMILTON 1975). Seit diesem Zeitpunkt sind die Meinungen hinsichtlich einer Unterscheidung Fibrin - Fibrinoid geteilt.

Ablagerungen im intervillösen Kapillarsystem, die auf gestörten intervillösen Strömungsverhältnissen beruhen, werden von den meisten Autoren als Fibrinablagerungen, meist mütterlicher Herkunft, anerkannt (BECKER 1963, BOYD u. HAMILTON 1975, BUSANNY-CASPARY 1952 u. 1957, FOX 1967, HÖRMANN 1978, KAUFMANN 1981, KLOOS u. VOGEL 1974, LUDWIG 1969, MØE 1969, SCHEUNER 1975, VOGEL 1975, WYNN 1968). Auch ten BERGE (1960) ist dieser Ansicht und weist darauf hin, daß dieser Mechanismus bei gestosekranken Frauen noch früher auftritt.

HÖRMANN (1965, 1978) unterscheidet bei der Genese der peri- und intervillösen Ablagerungen zwischen Fibrin- und Fibrinoidablagerungen. Während Fibrin als pathologisches Substrat intervillöser Zirkulationsstörungen anzusehen ist, ist das intervillöse Fibrinoid ein Produkt des Chorionepithels.

Nach seiner Meinung ist es wichtig, das Fibrinoid in seiner Funktion als stützendes und stabilisierendes Element der orthologischen Plazentastrukturen zu sehen. "Mit Hilfe dieser Substanz wird der mütterliche Plazentakreislauf nach funktionell-anatomischen, physiologischen und hämodynamischen Prinzipien stabilisiert" (HÖRMANN 1965). Es ist somit ein obligater, organspezifischer Bestandteil der Plazenta. Im Hinblick auf das intervillöse Fibrinoid weist der Autor darauf hin, daß dieses in einem dreidimensionalen System kapillärer Spalten geschieht. Ein solches System kann nicht gleichmäßig durchströmt werden, so daß tote Phasen (= Interferenzstrecken) auftreten, die vorübergehend oder andauernd einer Strömungsverlangsamung ausgesetzt sind. Die entstehende Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose ist der Reiz für das Chorionepithel zur Abgabe fibrinoider Substanz. Folge davon ist eine Obstruktion hämodynamisch unzweckmäßiger Abschnitte im intervillösen Kapillarsystem. Der Autor bezeichnet dies als Ausrichtung und definitive Stabilisierung des mütterlichen Zwischenzottenkreislaufs.

ZACKS u. BLAZAR (1963) diskutieren eine Fibrinoidabsonderung ausgehend vom Trophoblasten. KAUFMANN (1981 in Becker) kann diese Genese des Fibrinoids anhand eigener Untersuchungen unterstützen, weist jedoch darauf hin, daß Fibrin auch aus dem mütterlichen Blut in den Trophoblasten aufgenommen werden kann. Nach BOYD u. HAMILTON (1975) können Fibrin- bzw. Fibrinoidablagerungen auch aus Synzytiumdegenerationen resultieren.

HORN u. HORALEK (1961) kommen anhand ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß sich das Plazentafibrinoid aus Degenerations-

produkten der Dezidua und der Zotten einerseits und aus Blutplasmabestandteilen andererseits zusammensetzt. Das Fibrin der fibrinoiden Substanz stammt ausschließlich aus dem Blutplasma.

Für JAKOBOVITS u. TRAUB (1972) steht außer Zweifel, daß die Fibrinablagerungen, unabhängig von der Diskussion über ihre Herkunft, in Form eines kleinen Fleckes am Rande der Zotten beginnen. In diesem Zusammenhang sei auf die von FOX (1968) gegebene Definition des subsynzytialen Fibrinoids, das unter dem Synzytiotrophoblasten entsteht, verwiesen. Hier handelt es sich strenggenommen um intravillöse Fibrinoidablagerungen. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Ansichten über die Genese der Fibrin- bzw. Fibrinoidablagerungen ist u. E. eine klare Trennung von ursächlichem inter- bzw. intravillösem Fibrin(oid)niederschlägen nicht möglich und somit auch die Diskussion über die Unterscheidung Fibrin-Fibrinoid nicht eindeutig zu klären.

Bezüglich der morphologischen Zusammensetzung der Ablagerungen verweisen die Autoren, die auf eine Unterscheidung zwischen Fibrin und Fibrinoid (nicht nur im Intervillosum) verzichten, vor allem auf fehlende färberische, immunhistochemische und mikroskopische Unterschiede (BUSANNY-CASPARY 1952 u. 1957, LUDWIG 1969, MØE 1969, SCHEUNER 1975).

VOGEL (1975) setzt Mikrofibrin- mit Fibrinoidablagerungen gleich, berücksichtigt aber ausschließlich peri- und intervillöse Ablagerungen im Bereich des Endzottenwerkes. Zur Quantifizierung des abgelagerten Mikrofibrins wird der Mikrofibrindichtequotient (MFQ) verwendet. HÖRMANN (1978) ist der Meinung, daß diese vereinfachende Gleichsetzung von Fibrin und Fibrinoid die Deutung von Plazentabefunden erschwert. "Der sog. 'MFQ' könnte sicher mehr aussagen, wenn in weiteren plazentometrischen Untersuchungsreihen versucht wird, bandartiges, scholliges Fibrin mit Fibrininsudation als pathologisches Substrat intervillöser Zirkulationsstö-

rungen, und die fibrinoide Substanz als wesentlichen variablen Bestandteil jeder Plazenta differenziert zu quantifizieren." (Bem.: Unterstreichungen im Original kursiv gedruckt).

BOYD u. HAMILTON (1975) kommen nach Vergleich der Literatur zu dem Schluß, daß allgemein akzeptiert wird, daß die Substanz Fibrinoid zwar enge Beziehung zu Fibrin hat, der Begriff Fibrinoid aber beibehalten werden soll. Auch KAUFMANN (1981 in Becker) gelangt zu der Ansicht, den allgemeinen und in der Literatur verbreiteten Namen Fibrinoid überall dort zu verwenden, wo nicht die Fibrinherkunft gesichert ist. Er hält fest, daß die Mehrzahl der Untersuchungen - und zwar je neuer die Arbeiten, desto einheitlicher die Meinungen - im Gegensatz zu den Verfechtern der reinen Fibrin-Abstammungstheorie für eine komplexere Zusammensetzung aus Fibrin, Immunglobulinen, plazentaren Sekreten und Degenerationsprodukten plädiert.

Die Aufgaben des Fibrins bzw. Fibrinoids können wie folgt zusammengefaßt werden (nach KAUFMANN 1981):

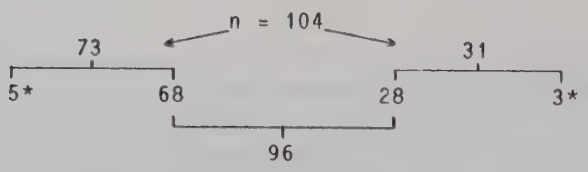
- negatives Erlebnis einer gestörten Durchblutung bzw. Alterungsvorgänge (s. a. HORN u. HORALEK 1961),
- "Konstruktionsprinzip" HÖRMANN (1965 und 1978) bzw. fakultative Versteifung des Mutterkuchens (BECKER 1963),
- Verödung mangelhaft durchbluteter Bezirke,
- immunologische Schutzfunktion (s. a. SCHEUNER 1975).

Wie wichtig die Beachtung von gehäuften Fibrinablagerungen im intervillösen Kapillarsystem sind, zeigen Untersuchungen von IMHOLZ u. KLOOS (zit. in HÖRMANN u. LEMTIS 1965) und HORN u. HORALEK (1961), die darauf hinweisen, "..., daß für die Gefährdung des Stoffwechsels zwischen Mutter und Kind unter der Geburt nicht Diffusionsstörungen der Plazenta, sondern Schäden des intervillösen Kreislaufes verantwortlich sind." (HÖRMANN u. LEMTIS 1965).

3. Material

Es wurden 104 Plazenten aus der 27.-43. Schwangerschaftswoche histometrisch untersucht. Alle Plazenten stammen aus der Universitätsfrauenklinik Charlottenburg, Berlin, für deren Überlassung ich Herrn Prof. Dr. Hoffbauer danke.

73 Plazenten sind von Müttern, bei denen während der Schwangerschaft Heparininjektionen durchgeführt wurden. 31 Plazenten dienten als Kontrollgruppe. Diese Plazenten stammen aus einer fortlaufenden Geburtenreihe vom 7.1.1978 - 19.1.1978. Es wurden Plazenten von Frauen ausgewählt, bei denen weder eine Heparinbehandlung erfolgt war noch eine EPH-Gestose bestand.



Die Unterteilung der mit Heparin behandelten Plazenten erfolgte nach der Behandlungsdauer:

0 - 2 Wochen Heparinbehandlung:	n =	12
>2 - 4 Wochen Heparinbehandlung:	n =	20
>4 - 6 Wochen Heparinbehandlung:	n =	12
>6 - 8 Wochen Heparinbehandlung:	n =	12
>8 Wochen Heparinbehandlung:	n =	12
		68
nicht statistisch erfaßte Plazenten*)		5
		73

*) stat. nicht erfaßt, da kleiner 36. Schwangerschaftswoche

Aus den geburtshilflichen Akten wurden folgende Daten und klinische Angaben entnommen:

I. jetzige Schwangerschaft:
1. Alter der Mutter
2. Parität
3. letzte Menstruation
4. errechneter Geburtstermin
5. Woche der ersten Ultraschall-untersuchung
6. Woche der Terminkorrektur nach Ultraschall
7. Heparingabe von-bis
8. Heparindosierung
9. Gewichtszunahme der Mutter
10. EPH-Gestose monosymptomatisch bzw. polysymptomatisch
11. Nierenerkrankungen, Medikamente, Nikotin, Alkohol, Rauschgift.

II. Kind:
1. Geburtstermin
2. Tragezeit
3. Geschlecht
4. Gewicht
5. Größe
6. Perzentile
7. Apgar-Score.

4. Methode

4.1 Die makroskopische Untersuchung der Plazenta

Die makroskopische Untersuchung der Plazenta erfolgte nach den Empfehlungen von KLOOS und VOGEL (1974). Folgende Kriterien wurden berücksichtigt:

- Plazentagewicht
- Plazentaquotient
- Basalfläche
- Durchblutungsstörungen.

4.1.1 Plazentagewicht

Die Nachgeburt, bestehend aus Plazenta, Nabelschnur und Eihaut, wurde post partum in 10%igem Formalin fixiert. Da circa 20% des Nachgeburtsgewichts auf Nabelschnur und Eihäute entfallen, wurde die Nabelschnur 1 cm oberhalb ihres Ansatzpunktes auf der Chorionplatte und die Eihäute direkt am Plazentaansatz abgetrennt. Man erhält somit das Reingewicht der Plazenta (KLOOS u. VOGEL, 1974).

4.1.2 Plazentaquotient

Gesetzmäßige Beziehungen bestehen zwischen Plazentagewicht und Kindsgewicht. KNAUS lieferte den Nachweis, daß das Wachstum des Fetus abhängig ist von Größe und Funktionswert der Plazenta. Diese Gesetzmäßigkeit ist bei zweieiigen Zwillingen nachzuvollziehen: das größere Kind besitzt die schwerere Plazenta (KNAUS 1963). Diese Korrelation wird durch den Plazentaquotienten (PQ) = $\frac{\text{(gereinigtes) Plazentagewicht}}{\text{Kindsgewicht}}$ dargestellt.

(KLOOSTERMAN 1963, LITTLE 1960, KLOOS und VOGEL 1974).

Bei orthologischer Reifung der Plazenta vermindert sich der PQ mit zunehmender Schwangerschaftsdauer. Die Untersuchungen von JUDASCHKE (1979) ergaben jedoch, daß der PQ eine große Streubreite innerhalb der einzelnen Tragezeitwochen hat und daß er zur Bestimmung des Wachstumsstandes des Kindes keine diagnostische Wertigkeit besitzt.

4.1.3 Basalplattenfläche

Sie wurde aus der Formel Basalfläche in $cm^2 = \frac{a}{2} \cdot \frac{b}{2} \cdot \pi$

ermittelt, wobei a = Längsdurchmesser der Plazenta, b = Querdurchmesser der Plazenta, $\pi = 3{,}14$ ist.

4.1.4 Durchblutungsstörungen

Die materno-plazentaren Durchblutungsstörungen wurden nach REICHWEIN und VOGEL (1972), in der Modifikation von VOGEL (1984), eingeteilt:

<u>Akute Durchblutungsstörungen</u>
- mit vorzeitiger Lösung
- ohne vorzeitige Lösung

<u>Chronische Durchblutungsstörungen</u>
- Plazentainfarkte
- Gitterinfarkte
- subchorialer Pseudoinfarkt
- Kotyledoinfarkt
- intervillöser Thrombus.

Die Plazenten wurden in 0,5 cm dicke Scheiben lamelliert, um das Ausmaß der Durchblutungsstörung nach der Formel:
Durchblutungsstörung in $cm^3 = \frac{a}{2} \cdot \frac{b}{2} \cdot h \cdot \pi$

a = Längsdurchmesser des Herdes
b = Querdurchmesser des Herdes
h = Höhe des Herdes
π = 3,14
erfassen zu können.

4.2 Die histologische Untersuchung der Plazenta

Für die feingewebliche Untersuchung wurden Plazentastücke aus makroskopisch unauffälligen zentralen und parazentralen Bezirken entnommen. Die Schnittführung erfolgte senkrecht zur Chorionplatte, wobei darauf geachtet wurde, daß die Plazentastücke sowohl Chorion als auch Basalplatte enthielten. Anschließend wurden die in Formalin fixierten Plazentastücke in Paraffin eingebettet. Die Schnittdicke betrug 4-6 µm. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin und nach MASSON-GOLDNER.

Qualitativ bewertet wurde der Reifestand der Plazentazotten. Es erfolgte folgende Unterteilung:

a) reife Zottenstrukturen, einschließlich der dissoziierten Zottenreifungsstörung mit Prävalenz reifer Formationen,
b) unreife Zottenstrukturen
   - dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz unreifer Formationen
   - Zottenreifungsarretierung
   - Zottenreifungsretardierung
   - Chorangiomatose
c) Zottenstromafibrose.

4.3 Die morphometrische Untersuchung der Plazenta

Die morphometrischen Plazentauntersuchungen dienten der quantitativen Analyse von histologischen Plazentaschnitten.

4.3.1 Die histometrische Methode

Wir wählten zur morphometrischen Untersuchung der Plazenta das Schnittpunktzählverfahren, das eine Variante des Punktzählverfahrens darstellt. Diese Methode wurde u. a. bereits von AHERNE und DUNNILL (1966 a, 1966 b), BENDER (1973, 1974, 1975), EHRHARDT und GERL (1970), ERHARDT, GERL und WASMUND (1972), ESTEL und Mitarbeiter (1973 a, 1973 b, 1974), GERL und Mitarbeiter (1970, 1973 a, 1973 b, 1973 c), HEIN (1979), KLINGMÜLLER-AHTING und Mitarbeiter (1975), KLINGMÜLLER (1979), LAGA und Mitarbeiter (1972, 1973), VOGEL (1974, 1975) und v. WRESE (1978) bei der quantitativen Analyse von Plazentastrukturen angewandt.

Die theoretischen Abhandlungen gehen auf Geologen und Mineralogen zurück. BUFFON formulierte als erster cirka 1750 folgendes abstraktes Problem (zitiert in SITTE 1967): Eine Nadel unbestimmter Länge wird willkürlich auf eine ebene Fläche, die mit parallel verlaufenden Geraden versehen ist, geworfen. Unter der Voraussetzung, daß die Nadel länger ist als der Abstand der Parallelen, wird die Nadel je nach ihrer Lage unterschiedlich viele Geraden schneiden. Eine maximale Schnittpunktzahl (C) erhält man, wenn die Nadel genau im rechten Winkel zu der Geraden liegt; eine minimale Schnittpunktzahl (= 0), wenn die Nadel genau parallel zu einer Geraden verläuft. Wird die Nadel n-mal auf das Gitter geworfen, ergibt sich ein Mittelwert aus allen Schnittpunkten. BUFFON leitete davon folgende mathematische Ableitung ab:

$$C = f\ (L/A)$$

wobei C = Mittelwert der Schnittpunkte

f = objektabhängiger Faktor
L = Nadellänge
A = Parallelenabstand
ist.

CROFTON (zitiert in SITTE 1967) formte die Gleichung 1898 zu

$$L = f_L \cdot A \cdot C$$

um. Die Längenbestimmung der Nadel erfolgt durch Abzählen der Schnittpunkte.

Das Punktzählverfahren zur Bestimmung von Volumenanteilen geht auf DELESSE zurück (1847, 1848, zitiert in SITTE 1967): hierbei entsprechen die Flächenanteile $A_1 : A_2 : A_3$ verschiedener Steine im Anschliff den Volumina $V_1 : V_2 : V_3$ im räumlichen Objekt, so daß sich

$$A_1 : A_2 : A_3 = V_1 : V_2 : V_3$$

ergibt.

Die Flächenanteile (A_1, A_2, A_3) werden mit der Treffermethode bestimmt. Die Zahl der Treffer (P_1, P_2, P_3) verhalten sich wie die Flächen, so daß gilt:

$$P_1 : P_2 : P_3 = A_1 : A_2 : A_3 = V_1 : V_2 : V_3.$$

GLAGOLEFF (1933), CHALKLEY (1943), HAUG (1955, 1962), HENNING (1957 c, 1958, 1963, 1966; zit. in SITTE 1967) und SITTE (1967) klärten die mathematischen Probleme. Durch das von HAUG eingeführte Zählokular wurde das Punktzählverfahren standardisiert. Im histologischen Präparat der Plazenta wird die Nadel durch Zotten, Kernknospen, Kernknoten, Stoffwechselmembranen, Mikrofibrinablagerungen ersetzt. Für die Oberflächenbestimmung von Plazentastrukturen gilt die von SITTE angegebene Gleichung: $S = f \cdot \frac{C}{L} \cdot V$, wobei f = objektabhängiger Faktor für diese Objektklasse, C = Schnittpunktanzahl der zu messenden Plazentastrukturen mit dem Meßgitter (Mittelwert), L = Gesamtlänge des Meßgitters, V = Planzentavolumen ist.

Die richtige Anwendung ist von der Kenntnis über die Eigenart des Objektes abhängig. Es sind die Anordnungen der Strukturen im Objekt und das Verhältnis Objektdurchmesser : Bilddurchmesser zu berücksichtigen. SITTE (1967) definierte verschiedene Objektklassen: gleichmäßige Objekte mit wahlloser Verteilung von (kugelförmigen) Strukturen und Objekte, deren Strukturen parallel (röhrenförmig) ausgerichtet sind, jeweils mit oder ohne Vorzugsrichtung. Desweiteren ist die Unterteilung in begrenztes (= das Objekt überragt nicht das Meßfeld) und unbegrenztes (= die Oberfläche des Objektes ist größer als das Meßfeld) Objekt zu vollziehen.

Aus dieser Definition ergibt sich für die Plazenta, daß sie ein gleichmäßiges, unbegrenztes Objekt ohne Vorzugsrichtung darstellt. Der Faktor f für diese Objektklasse beträgt 2,0.

4.3.2 Die Anwendung der histometrischen Methode

Für die histometrische Untersuchung wurde im histologischen Schnitt die Grenze des subchorialen Raumes zum mittleren und basalen Drittel markiert. Vom basalen Drittel wurde der Bereich der Basalplatte bei den Messungen unberücksichtigt gelassen, um die Erfassung des ROHR'schen und NITABUCH'schen Streifens zu vermeiden.

Die Zählungen erfolgten (gemäß Vorschlag von VOGEL, 1975) nur in dem dazwischen liegenden Bereich, da hier die für die Diagnose von Plazentationsstörungen und für die Beurteilung der Strukturen des fetomaternen Stoffaustausches entscheidenden Anteile des Zottenapparates liegen.

Als Meßgerät verwandten wir das Projektionsmikroskop Visopan der Firma Reichert, Austria. Das Projektionsokular PK 12,5 x ist mit einem quadratischen Meßgitter versehen, das sich aus 20 senkrechten und 20 waagerechten Linien im Abstand von 0,6 cm zusammensetzt. Es ergibt sich eine Gesamtlänge der Meß-

gitterlinie von 480 cm und einer Fläche von 144 cm².

Für die Schnittpunktzählung wurden alle 40 Gitterlinien verwandt. Als Schnittpunkt wurde jede Berührung der Meßlinie mit den zu untersuchenden Plazentastrukturen bezeichnet. Auch jede tangentielle Berührung der zu untersuchenden Plazentastrukturen mit der Meßlinie wurde als Schnittpunkt gewertet (nach SITTE, 1967). Je größer also die Anzahl der Schnittpunkte mit der Gitterlinie ($\frac{C}{L}$), desto mehr Grenzflächen der zu untersuchenden Struktur sind vorhanden.

Die Schnittpunktzählung wurde bei 500facher Vergrößerung mit dem Objektiv 40/0,65 durchgeführt, so daß sich bei 40 Gitterlinien für L (Gesamtlänge des Meßgitters) = 0,96 cm ergab. Bei jedem Plazentaschnitt wurden 20 zufällig eingestellte Blickfelder ausgemessen. Die Schnittpunkte folgender Strukturen wurden ausgewählt:

a) Chorionzotten
b) Kernknospen
c) Kernknoten
d) Stoffwechselmembranen
e) Mikrofibrinablagerungen (inter- und perivillös).

Aus dem arithmetischen Mittelwert und dem Plazentavolumen wurden folgende histometrische Daten nach der von SITTE (1967) angegebenen Gleichung berechnet: die Oberflächen von Chorionzotten, Kernknospen, Kernknoten und Stoffwechselmembranen und ihr prozentualer Anteil von der Chorionzottenoberfläche, desweiteren noch die Oberfläche der Mikrofibrinablagerungen und der Mikrofibrindichtequotient (MFQ).

Zu a) Für die Oberflächendichte der Zotten sind zwei Faktoren bestimmend, und zwar die Größe der Einzelzotte und die Anzahl der Zotten je Gesichtsfeld. Je mehr kleine Zotten und je enger der intervillöse Raum, um so mehr Schnittpunkte erhält man. Umgekehrt ergeben große plumpe

Zotten und ein weiter intervillöser Raum eine geringe Schnittpunktzahl.

Bestand ein Blickfeld aus einem langgestreckten Septum, so wurde dieses Bild verworfen und ein neues zufälliges Blickfeld eingestellt.

Zu b + c) Als Kernknospen wurde eine in das Intervillosum vorragende Anhäufung von deutlich zu unterscheidenden Kernen des Chorionepithels gewertet. Unterliegen die Kernknospen regressiven Veränderungen, so sind ihre Kernstrukturen infolge von Pyknose und Karyorhexis nicht mehr voneinander abgrenzbar; diese Formen wurden als Kernknoten eingestuft.

Zu d) Die Ausbildung synzytiokapillärer oder Stoffwechselmembranen ist von großer Bedeutung für die respiratorische Leistungsfähigkeit der Plazenta am Termin (BECKER 1963, 1972, BOYD und HAMILTON 1975, HÖRMANN 1958). Der Grad der Ausstattung wird durch den relativen Stoffwechselmembrananteil bestimmt.

Zu e) Mit Hilfe des Mikrofibrindichtequotienten = MFQ (VOGEL 1975) wurden Mikrofibrin- bzw. Fibrinoidablagerungen des peri- und intervillösen Raumes quantitativ erfaßt:

$$MFQ = \frac{100 \cdot C_F/cm}{Vol.}$$

C_F/cm = Fibrindichte im Schnittpräparat
Vol. = Plazentavolumen.

4.4 Statistik

Die von den 96 in die statistischen Aufstellungen gelangten Plazenten erhobenen quantitativen makroskopischen und mikroskopischen Daten wurden anhand der beschreibenden Statistik graphisch und tabellarisch dargestellt. Zur zahlenmäßigen Darstellung von einigen Ergebnissen in den einzelnen Heparingruppen wurden Kontingenztafeln erstellt.

Bei den histometrisch ermittelten Ergebnissen der Chorionzotten, Kernknospen, Kernknoten, Stoffwechselmembranen und Mikrofibrinablagerungen wurde regelmäßig, bei den übrigen ermittelten Daten meist, der Median (P_{50}) sowie der den 80%-Bereich begrenzende P_{10}- und P_{90}-Wert bestimmt. Desweiteren erfolgte die Angabe des Maximum- und Minimumwertes.

Beurteilende Statistik in Form des Chiquadrattestes (χ^2-Test) wurde zur Feststellung auf Vorliegen einer Signifikanz bei den Mikrofibrinablagerungen durchgeführt.

Für die Beratung bei der Anwendung der statistischen Bearbeitung der Werte danke ich Frau Dipl.-Ing. K. Schmidt, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität im Klinikum Steglitz, Berlin.

5. Ergebnisse

5.1 Heparinindikation

Die Indikation zur Heparinbehandlung war in 65 Fällen die intrauterine Mangelentwicklung des Feten, die aufgrund von während der Schwangerschafts-Vorsorge durchgeführten Ultraschall-Untersuchungen festgestellt wurde. In zwei Fällen diente die Heparinbehandlung als Thromboseprophylaxe, in einem Fall lag ein Aortenbogensyndrom der Mutter vor. Die Dauer der Heparinbehandlung lag zwischen 0 und 28 Wochen. Die Dosierung betrug zwischen 12.500 und 40.000 IE pro Tag. Die am häufigsten gebrauchte Dosis lag bei 20.000 IE pro Tag gefolgt von 20.000/32.500 IE im Tageswechsel. Die Applikation erfolgte einmal am Tag bzw. zweimal am Tag bei Dosen größer als 20.000 IE subcutan. Zur Gerinnungsstatuskontrolle wurden die PTT und Thrombinzeit herangezogen.

5.2 Daten zur Mutter

Das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt bei den während der Schwangerschaft mit Heparin behandelten Frauen betrug im Mittel 28 Jahre, bei den Müttern der Kontrollgruppe 27 Jahre. Das Maximum lag bei 42 Jahren (Kontrollgruppe 40 Jahre), das Minimum bei 19 (Kontrollgruppe 17) Jahren (Tab. 1).

Tabelle 1: Verteilung des Alters der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt in den Heparingruppen (KO= Kontrollgruppe)

Alter	Heparingruppen (Wochen) 0-2 n=12	> 2-4 n=20	> 4-6 n=12	> 6-8 n=12	> 8 n=12	Σ n=68	%	KO n=28	%
15-20	1	1	1	1	1	5	7	3	11
>20-25	0	9	2	3	1	15	22	6	21
>25-30	7	7	8	4	6	32	47	14	50
>30-35	1	2	0	4	2	9	13	3	11
>35	3	1	1	0	2	7	11	2	7

Die Mehrzahl der Mütter waren in beiden Gruppen I-Parae. Die genaue Aufteilung der Paritäten ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Verteilung der Parität der Mütter in den Heparingruppen (KO= Kontrollgruppe)

Parität	Heparin-Fälle n=68	%	Kontrollgruppe n=28	%
I-Para	34	50	18	64
II-Para	27	40	1	4
III-Para	4	6	5	18
>III-Para	3	4	4	14

Bei 8 Frauen (= 12%) der mit Heparin behandelten Gruppe lag während der Schwangerschaft eine monosymptomatische und bei 5 Frauen (= 7%) eine polysymptomatische EPH-Gestose vor. Nierenerkrankungen in der Anamnese wurden bei 7 Frauen registriert, wobei einmal Ödeme und einmal Ödeme und Proteinurie auftrat. Von 18 Frauen (= 30%) der Heparingruppe war bekannt, daß entweder Nikotinaufnahme, Medikamenten-, Drogen- und/oder Alkoholabusus vorlag.

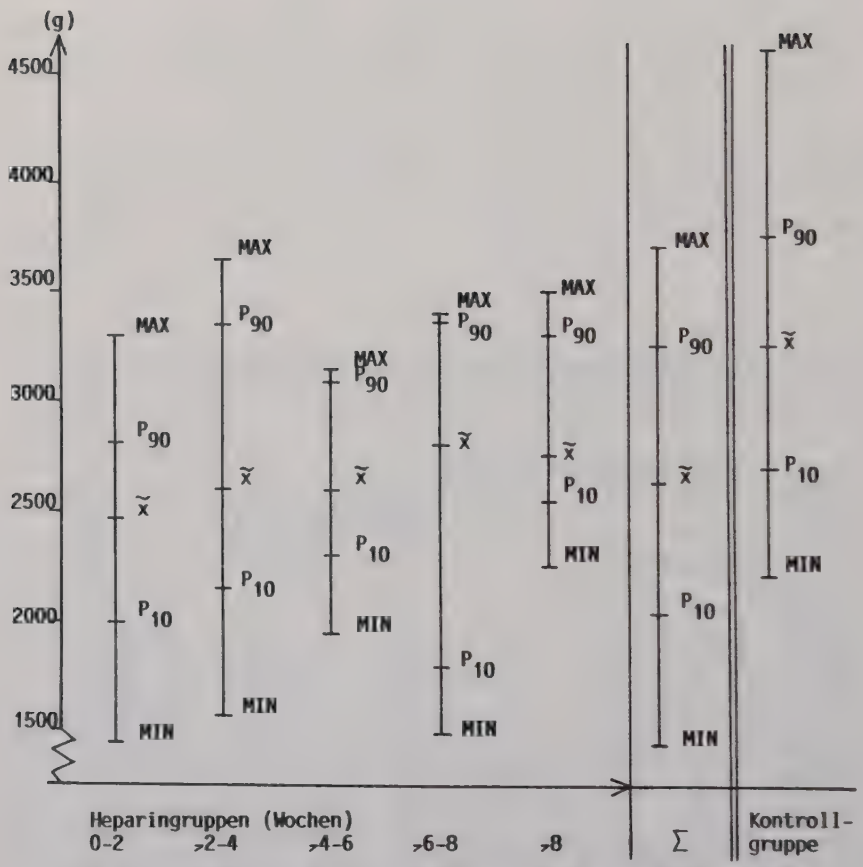
5.3 Daten zum Kind

Das Tragezeitalter betrug bei den 68 Neugeborenen der Heparingruppe im Mittel die 39. Schwangerschaftswoche, bei der Kontrollgruppe die 40. Schwangerschaftswoche. Das maximale Tragezeitalter war bei beiden Gruppen die 43. Schwangerschaftswoche, das minimale in der Heparingruppe die 36. Schwangerschaftswoche, in der Kontrollgruppe die 37. Schwangerschaftswoche (Tabelle 3).

Tabelle 3: Tragezeitalter der Plazenten mit Heparintherapie sowie der Kontrollgruppe (KO)

	Heparingruppen (Wochen)								
Trage-	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	%	KO	%
zeitalter	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68		n=28	
36.SSW	3	2	1	0	0	6	9	0	0
37.SSW	1	1	3	3	1	9	13	1	4
38.SSW	4	2	2	2	0	10	15	2	7
39.SSW	1	6	1	1	4	13	19	5	17
40.SSW	3	5	2	4	4	18	26	12	43
41.SSW	0	2	0	1	1	4	6	6	21
42.SSW	0	1	3	1	1	6	9	1	4
43.SSW	0	1	0	0	1	2	3	1	4

In der Heparingruppe betrug der Median des Geburtsgewichts der Kinder 2.650 g (Kontrollgruppe 3.250 g). Die Gewichte streuten zwischen 1.450 g und 3.700 g (Kontrollgruppe zwischen 2.210 g und 4.600 g) (Abb. 1).



	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	1450	1580	1910	1500	2280	1450	2210
M	2470	2620	2600	2810	2770	2650	3250
MAX	3300	3650	3150	3400	3490	3700	4600
P_{10}	1990	2150	2300	1800	2550	2050	2700
P_{90}	2810	3350	3110	3370	3300	3250	3750

Abb. 1 Geburtsgewicht (g) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Für die Betrachtung des Geburtsgewichtes nach den einzelnen Heparingruppen wurde eine Kontingenztafel erstellt (Tab. 4). Sie ergab eine prozentuale Abnahme der Kinder mit einem Gewicht bis 2.500 g je länger die Heparinbehandlung dauerte und somit einen Anstieg in höhere Gewichtsgruppen. In der Behandlungsgruppe›6-8 Wochen wichen zwei Werte von dieser Betrachtung ab. Hier ergab die Anamnese der Mütter Heroinabhängigkeit bzw. Nikotinabusus. Kinder schwerer als 3.500 g fanden sich bis auf eine Ausnahme nur in der Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Kontingenztafel Geburtsgewicht - Heparinbehandlungsdauer (g - Wochen)

	0-2	›2-4	›4-6	›6-8	›8	Σ	KO
- 2.500	6 (50%)	8 (40%)	2 (16%)	4 (33%)	1 (9%)	21 (31%)	3 (11%)
2.500 - 3.500	6 (50%)	11 (55%)	10 (84%)	8 (67%)	11 (91%)	46 (68%)	17 (61%)
› 3.500	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	8 (28%)
Σ	12 (100%)	20 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	68 (100%)	28 (100%)

Tabellarisch wurde das Geburtsgewicht nach Tragezeitalter dargestellt. Gleichzeitig erfolgte die Unterteilung in hypotrophe, eutrophe und hypertrophe Neugeborene nach LUBCHENCO (zitiert in KLOOS und VOGEL, 1974). Die in Tabelle 5 angegebenen Standardwerte gelten für Jungen und Mädchen.

In der Heparingruppe fanden sich 23 (= 34%) hypotrophe, 45 (= 66%) eutrophe und kein hypertrophes Neugeborenes, während in der Kontrollgruppe 3 Kinder (= 11%) hypotroph, 22 Kinder (= 78%) eutroph und 3 Kinder (= 11%) hypertroph waren (Tabelle 5).

Von den 23 hypotrophen Neugeborenen war bei 8 (= 35%) Gewicht und Länge (= harmonischer Typ) und bei 15 (= 65%) nur das Gewicht reduziert (= disharmonischer Typ). Der Median des harmonischen Typs betrug für das Geburtsgewicht 1.895 g (1.450 - 2.330 g), für die Geburtslänge 42,5 cm (40 - 46 cm). Beim disharmonischen Typ war der Median des Geburtsgewichts 2.510 g (1.580 - 2.690 g), die Geburtslänge 47 cm (45 - 50 cm). In der Kontrollgruppe befanden sich 3 Neugeborene mit fetaler Hypotrophie vom disharmonischen Typ. Der harmonische Typ war 1 mal vertreten.

Im Heparinkontingent waren drei totgeborene Kinder. In der Heparinbehandlungsgruppe 0-2 Wochen wies das totgeborene Kind eine Retardierung vom harmonischen Typ bei V.a. Vorliegen einer Trisomie 18 auf; in der Behandlungsgruppe > 2-4 Wochen war das Kind eutroph; in der Behandlungsgruppe > 4-6 Wochen lag eine Retardierung vom disharmonischen Typ vor.

Tabelle 5: Geburtsgewicht nach Tragezeitalter unterteilt in hypo-, eu- und hypertroph (nach LUBCHENCO) bezogen auf die Behandlungsdauer mit Heparin

			Heparingruppen (Wochen)						
SSW	Geburtsgewicht		0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	KO
			n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
	hypo-	<2.050g	2	0	1	0	0	3	0
36.	eutroph		1	2	0	0	0	3	0
	hyper-	>3.390g	0	0	0	0	0	0	0
	hypo-	<2.260g	0	0	0	2	0	2	1
37.	eutroph		1	1	3	1	1	7	0
	hyper-	>3.520g	0	0	0	0	0	0	0
	hypo-	<2.430g	2	2	0	0	0	4	1
38.	eutroph		2	0	2	2	0	6	1
	hyper-	>3.640g	0	0	0	0	0	0	0
	hypo-	<2.550g	1	1	1	0	0	3	0
39.	eutroph		0	5	0	1	4	10	5
	hyper-	>3.735g	0	0	0	0	0	0	0
	hypo-	<2.630g	0	3	0	0	2	5	1
40.	eutroph		3	2	2	4	2	13	9
	hyper-	>3.815g	0	0	0	0	0	0	2
	hypo-	<2.690g	0	1	0	1	0	2	0
41.	eutroph		0	1	0	0	1	2	5
	hyper-	>3.870g	0	0	0	0	0	0	1
	hypo-	<2.720g	0	1	1	0	2	4	0
>42.	eutroph		0	1	2	1	0	4	2
	hyper-	>3.890g	0	0	0	0	0	0	0
	hypo-		5	8	3	3	4	23	3
Σ	eutroph		7	12	9	9	8	45	22
	hyper-		0	0	0	0	0	0	3

5.4 Plazentabefunde

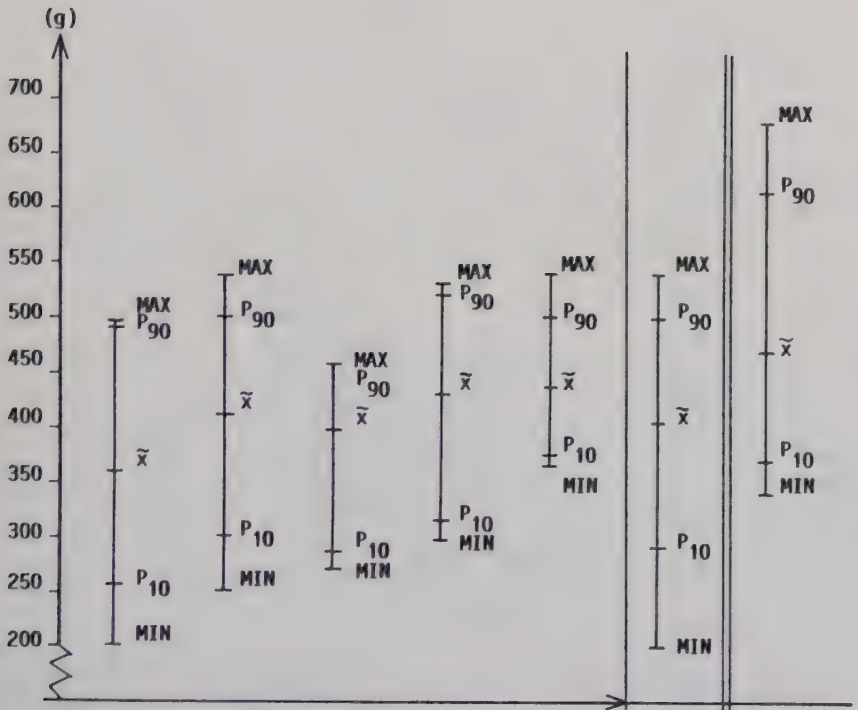
5.4.1 Makroskopische Untersuchungen

5.4.1.1 Plazentagewicht

Das Plazentagewicht der Heparingruppe betrug im Mittel 405 g. Es ergab sich eine Streuung von 200-540 g. Die Unterteilung der Heparingruppe nach Behandlungsdauer zeigte, daß die Minima der Plazentagewichte kontinuierlich anstiegen.

Das Plazentagewicht der Kontrollgruppe betrug im Mittel 470 g. Das Minimalgewicht war 340 g und somit um 140 g höher als das Minimalgewicht einer Plazenta der Heparingruppe. Das Maxiumum lag bei 680 g, also wiederum 140 g mehr als das Maximalgewicht einer Plazenta der Heparingruppe (Abb. 2).

Im Scatterdiagramm zeigte sich deutlich die positive Korrelation von Plazentagewicht und Kindsgewicht. Das niedrigste Plazentagewicht von 200 g gehörte zu einem Kindsgewicht von 1.450 g, Kindslänge 42 cm aus der 36. Schwangerschaftswoche. Das Kind war eine Totgeburt mit V. a. eine Trisomie 18. Die Mutter, 26jährige II-Para, wies in der Anamnese eine chronische Nierenerkrankung und bis zum Zeitpunkt der Schwangerschaft Nikotinabusus (cirka 20 Zigaretten/d) auf. Das Maximalgewicht von 680 g sahen wir in der Kontrollgruppe bei einem 4.600 g schweren, 55 cm langen Kind aus der 40. Schwangerschaftswoche. Die Mutter, 28jährige I-Para, zeigte keine Auffälligkeiten in der Anamnese (Abb. 3).



	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontrollgruppe
MIN	200	250	270	295	365	200	340
M	360	410	395	430	435	405	470
MAX	495	535	455	530	540	540	680
P_{10}	255	300	285	315	375	290	370
P_{90}	490	500	455	520	500	500	615

Abb. 2 Plazentagewicht (g) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

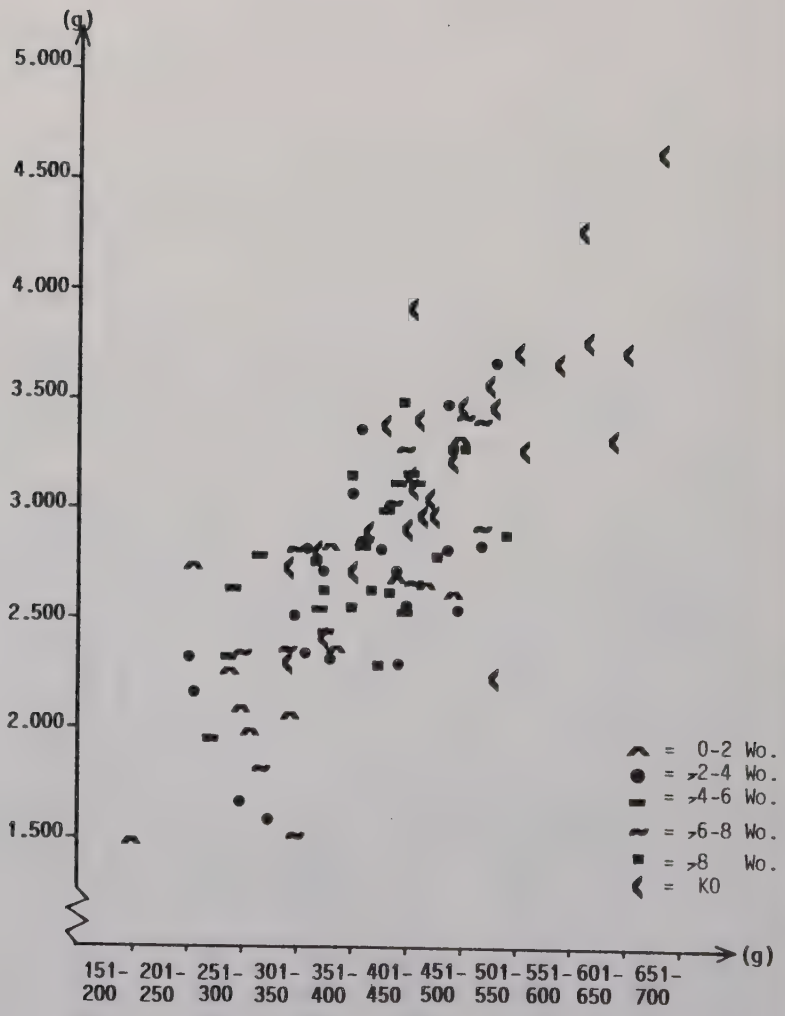


Abb. 3 Korrelation Kindsgewicht/Plazentagewicht

5.4.1.2 Plazentaquotient

Der Plazentaquotient soll Aufschluß über gesetzmäßige Beziehungen zwischen Plazentagewicht und Kindsgewicht geben. In dem vorliegenden Kontingent der Plazenten der Heparingruppe betrug der PQ im Mittel 0,146. Die Werte streuten zwischen 0,093 und 0,233. Der kleinste Plazentaquotient von 0,093 kam durch die Diskrepanz von relativ großem Kindsgewicht von 2.730 g und relativ niedrigem Plazentagewicht zustande. Die Mutter ist eine 36-jährige I-Para ohne Auffälligkeiten in der Anamnese. Der größte Plazentaquotient von 0,233 errechnete sich aus einem Plazentagewicht von 350 g bei einem Kindsgewicht von 1.500 g. Die 23jährige IV-Para ist heroinabhängig.

In der Kontrollgruppe betrug der PQ im Mittel 0,149. Es ergab sich eine Streuung der Werte von 0,116 und 0,239. Der Plazentaquotient von 0,116 kam durch ein Plazentagewicht von 455 g bei relativ hohem Kindsgewicht zustande. Der PQ von 0,239 hat eine Plazenta von 530 g und ein relativ kleines Kind von 2.210 g zur Grundlage. Die Anamnese beider Mütter war unauffällig (Tabelle 6).

Tabelle 6: Plazentaquotient unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin

	Heparingruppen (Wochen)						
PQ	0-2 n=12	>2-4 n=20	>4-6 n=12	>6-8 n=12	>8 n=12	Σ n=68	KO n=28
Min	0,093	0,108	0,111	0,125	0,127	0,093	0,116
M	0,155	0,155	0,140	0,146	0,153	0,146	0,149
Max	0,188	0,205	0,179	0,233	0,188	0,233	0,239
P_{10}	0,123	0,126	0,115	0,127	0,128	0,125	0,130
P_{90}	0,177	0,196	0,150	0,180	0,187	0,181	0,175

5.4.1.3 Basalplattenfläche

Die Ausdehnung der Basalplattenfläche errechneten wir nach der in Punkt 4.1.3 genannten Formel.

Die Basalplattenfläche der Heparingruppe betrug im Mittel 214 cm². Das Minimum lag bei 119 cm², das Maximum bei 313 cm². Der Basalplatte von 119 cm² konnte ein Plazentagewicht von 370 g und ein Kindsgewicht von 2.530 g zugeordnet werden. Die größte Haftfläche von 313 cm² hatte eine Plazenta von 450 g. Das Kindsgewicht zu dieser Plazenta betrug 2.550 g. Aus dem makroskopischen Befund war zu ersehen, daß es sich um eine sehr flache Plazenta handelte (0,5-1 cm Höhe).

In der Kontrollgruppe hatten wir eine Basalplattenfläche im Mittel von 240 cm². Die kleinste Basalplattenfläche betrug 163 cm², das dazugehörige Plazentagewicht 340 g, das Kindsgewicht 2.300 g. Die Basalplatte mit der größten Ausdehnung von 328 cm² sahen wir bei einer Plazenta von 585 g. Hier betrug das Kindsgewicht 3.650 g (Tabelle 7).

Tabelle 7: Basalplattenfläche unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin (cm²)

	Heparingruppen (Wochen)						
Basalplatten-fläche	0-2 n=12	>2-4 n=20	>4-6 n=12	>6-8 n=12	>8 n=12	Σ n=68	KO n=28
Min	123	141	119	174	176	119	163
M	213	229	190	220	237	214	240
Max	236	313	297	294	267	313	328
P_{10}	151	163	132	187	178	162	180
P_{90}	226	307	240	264	264	264	307

5.4.1.4 Durchblutungsstörungen

Bei 54 (= 79%) der 68 untersuchten Plazenten der Heparingruppe fanden wir Durchblutungsstörungen. In 24 Fällen (= 44%) handelte es sich um akute, in 13 Fällen (= 25%) um chronische und in 17 Fällen (= 31%) sowohl um akute als auch chronische Durchblutungsstörungen. Die Werte der Kontrollgruppe setzten sich wie folgt zusammen: Durchblutungsstörungen insgesamt 24 (= 86%), davon akute 8 (= 33%), chronische 5 (= 21%), sowohl akut als auch chronisch 11 (= 46%). Die Gesamt-Durchblutungsstörungen lagen in der Kontrollgruppe höher als in der Heparingruppe (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der akuten und chronischen Durchblutungsstörungen in den Heparingruppen und der Kontrollgruppe (KO)

	Heparingruppen (Wochen)								
Durchblutungsstörungen	0-2 n=12	>2-4 n=20	>4-6 n=12	>6-8 n=12	>8 n=12	Σ n=68	%	KO n=28	%
akut	3	5	5	5	6	24	44	8	33
chronisch	3	3	1	3	3	13	25	5	21
akut und chronisch	3	5	4	3	2	17	31	11	46
Σ Durchblutungsstörungen	9	13	10	11	11	54	79	24	86
keine Durchblutungsstörungen	3	7	2	1	1	14	21	4	14

Aufgelistet nach Art der maternoplazentaren Durchblutungsstörungen sahen wir in 23 (=56%) Fällen retroplazentare Hämatome als morphologischen Hinweis auf eine klinisch in der Regel irrelevante vorzeitige Lösung (Kontrollgruppe 12 = 64%). Bei den chronischen Durchblutungsstörungen standen an erster Stelle die Gitterinfarkte und zwar bei 25 von 30 Plazenten (Kontrollgruppe 12 von 16 Plazenten), an zweiter Stelle die intervillösen Thromben siebenmal (Kontrollgruppe dreimal), an dritter Stelle Kotyledoinfarkte viermal (Kontrollgruppe zweimal) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der akuten und chronischen Durchblutungsstörungen in den Heparingruppen und der Kontrollgruppe (KO) nach Art der maternoplazentaren Durchblutungsstörungen

	Heparingruppen (Wochen)								
	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	%	KO	%
akute Durchblutungsstör.	n=6	n=10	n=9	n=8	n=8	n=41		n=19	
- o. vorzeit.Lsg.	3	4	4	2	5	18	44	7	36
- m. vorzeit.Lsg.	3	6	5	6	3	23	56	12	64
chron. Durchblutungsstör.	n=6*	n=8*	n=5*	n=6*	n=5*	n=30*		n=16*	
- Plazentainfarkt	0	1	1	1	0	3		0	
- Gitterinfarkt	5	8	5	2	5	25		12	
- subchor.Infarkt	0	0	0	0	0	0		0	
- Kotyledoinfarkt	0	1	2	1	0	4		2	
- intervillöse Thromben	1	1	3	2	0	7		3	

*) Spalten teils > n, da einzelne Plazenten mehrere Arten der Durchblutungsstörungen aufwiesen.

Der prozentuale Anteil der akut durchblutungsgestörten Plazenten lag bei 66% (= 27 Plazenten) bis 5 Vol.% (KO: 47% = 9 Plazenten), bei 20% (= 8 Plazenten) bis 10 Vol.% (KO: 5% = 1 Plazenta), bei jeweils 7% (= 3 Plazenten) bis 15 Vol.% bzw. - 15 Vol.% (KO: 16% = 3 Plazenten bis 15 Vol.%, 32% = 6 Plazenten - 15 Vol.%).

Bei den chronischen Durchblutungsstörungen lag folgende Verteilung vor: 27 Plazenten = 90% bis 5 Vol.% (KO: 15 = 94%), 2 Plazenten = 7% bis 10 Vol.% (KO: 1 = 6%), keine bis 15 Vol.% (KO: 0), 1 Plazenta = 3% - 15 Vol.% (KO: 0) (Tab. 10).

Tabelle 10: Quantitative Verteilung der akuten und chronischen Durchblutungsstörungen in Vol.% innerhalb der Heparingruppen und der Kontrollgruppe (KO)

	Heparingruppen (Wochen)								
	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	%	KO	%
akute Durchblutungsstör.	n=6	n=10	n=9	n=8	n=8	n=41		n=19	
- 5 Vol.%	6	7	6	4	4	27	66	9	47
- 10 Vol.%	0	3	1	3	1	8	20	1	5
- 15 Vol.%	0	0	1	0	2	3	7	3	16
> 15 Vol.%	0	0	1	1	1	3	7	6	32
chron. Durchblutungsstör.	n=6	n=8	n=5	n=6	n=5	n=30		n=16	
- 5 Vol.%	6	7	5	5	4	27	90	15	94
- 10 Vol.%	0	0	0	1	1	2	7	1	6
- 15 Vol.%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 15 Vol.%	0	1	0	0	0	1	3	0	0

Bei der Betrachtung der chronischen Durchblutungsstörungen mit einem prozentualen Anteil größer als 5 Volumenprozent ergaben sich für Kinder und Mütter folgende Werte: 1 Kind wog 1.580 g, Länge 45 cm, Mutter 33jährige II-Para, unauffällige Anamnese; das zweite Kind wog 2.800 g bei einer Länge von 49 cm, die Mutter war eine 26jährige III-Para ohne Auffälligkeiten in der Anamnese; das dritte Kind ($\geq$ 15 Vol.%) hatte ein Gewicht von 2.300 g, Länge 46 cm, Mutter 21jährige I-Para mit Nierenerkrankungen in der Anamnese. Das Kind der Kontrollgruppe wog 2.710 g, Länge 47 cm, Mutter 27jährige I-Para, unauffällige Anamnese. Aufgeteilt nach Behandlungsdauer innerhalb der Heparingruppenkonnten wir keine signifikanten Unterschiede feststellen.

5.4.2 Histologische Untersuchungen

Die histologische Untersuchung der 68 Plazenten der Heparingruppe ergab bei 42 Plazenten = 62% reife oder dissoziierte reife Zottenstrukturen. Unreife Zottenstrukturen entfielen auf 25 Plazenten (33-8) = 37%, wobei dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife und Zottenreifungsretardierung das Hauptkontingent bildeten. 8 Plazenten hatten kombinierte Zottenreifungsstörungen. So lag bei 3 Plazenten sowohl eine Zottenarretierung als auch eine Zottenretardierung vor, bei 2 Plazenten eine Zottenretardierung plus dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife, bei 2 Plazenten Zottenarretierung plus dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife und bei 1 Plazenta Chorangiomatosis placentae kombiniert mit dissoziierter Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife.

Maturitas praecox placentae fanden wir in einem Fall. Es handelte sich um einen intrauterinen Fruchttod in der 36. Schwangerschaftswoche mit Hinweis auf kleinherdiger tagealter und großflächiger akuter Plazentalösung. Desweiteren Hinweis auf "Globalinsuffizienz" der Plazenta (Daten des Kindes: 1.940 g, 48 cm).

Die qualitative Beurteilung der Kontrollgruppe ergab: reife Zottenstrukturen 15 Plazenten = 53%, somit niedriger als in der Heparingruppe, unreife Zottenstrukturen 13 (20-7) = 47%. Es überwog hier die Chorangiomatosis placentae (11 Plazenten). Kombinierte Störungen fanden wir bei 6 Plazenten: 3 Plazenten mit Chorangiomatosis placentae plus dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Reife, 1 Plazenta mit Chorangiomatosis placentae plus Zottenretardierung, 1 Plazenta mit Zottenretardierung und dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife und 1 Plazenta mit einer Dreifachkombination: dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife plus Zottenarretierung plus Chorangiomatosis placentae. Es handelte sich in diesem Fall

um eine übergewichtige Plazenta von 650 g, das Kind wog 3.700 g, Länge 52 cm (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der Zottenreifungsstörungen in den Heparingruppen und der Kontrollgruppe (KO)

	Heparingruppen (Wochen)								
	0–2	>2–4	>4–6	>6–8	>8	Σ	%	KO	%
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68		n=28	
REIFE Zottenstrukturen einschl. dissoziierte Zottenreifungsstörung mit Prävalenz reifer Formationen	6	13	7	7	9	42	62	15	53
UNREIFE Zottenstrukturen									
- diss. Zottenreifungsstörung mit Prävalenz der Unreife	2	3	2	2	2	11		3	
- Zottenreifungsarretierung	1	3	1	2	1	8		2	
- Zottenreifungsretardierung	2	4	2	4	0	12		4	
- Chorangiomatose	1	1	0	0	0	2		11	
Σ unreife Zottenstrukturen	6 0*	11 4*	5 1*	8 3*	3 0*	33 8	37	20 7	47
Maturitas praecox placentae	0	0	1	0	0	1	1	0	

*) Anzahl der Plazenten, die Kombinationen von Reifungsstörungen aufwiesen.

Eine Zottenstromafibrose fand sich im Heparinkontingent bei 26 Plazenten = 37%, in der Kontrollgruppe bei 22 Plazenten = 79% (Tabelle 12).

Die Aufgliederung in Intensitäts- und Ausdehnungsgrade ergab bei beiden Gruppen ein gehäuftes Auftreten einer geringgradigen Zottenstromafibrose in 73% bzw. 71%, wobei die mittelherdige und diffuse Ausdehnung in der Kontrollgruppe gegenüber der Heparingruppe überwog. Eine starke Zottenstromafibrose war nur einmal in der Heparingruppe vertreten (Kind: 2.790 g, 48 cm, 39. Schwangerschaftswoche). Eine diffuse Ausbreitung mittlerer Intensität wurde je einmal in der Heparin- und Kontrollgruppe gefunden. Hier lag bei beiden Kindern eine harmonische Wachstumsretardierung, jedoch unterschiedlicher Ausprägung, vor (Heparingruppe: 1.660 g, 42 cm, 40. Schwangerschaftswoche; Kontrollgruppe: 2.420 g, 47 cm, 40. Schwangerschaftswoche).

Tabelle 12: Qualitative Verteilung der Zottenstromafibrose in den Heparingruppen und der Kontrollgruppe (KO)

	Heparingruppen (Wochen)								
Zottenstroma-	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	%	KO	%
fibrose	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68		n=28	
GERING:									
- kleinherdig	6	6	2	2	1	17	65	5	22
- mittelherdig	0	0	0	1	1	2	8	6	27
- diffus	0	0	0	0	0	0	0	5	22
MITTEL:									
- kleinherdig	0	2	0	0	1	3	11	2	10
- mittelherdig	0	0	1	0	1	2	8	3	14
- diffus	0	1	0	0	0	1	4	1	5
STARK:									
- kleinherdig	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- mittelherdig	0	1	0	0	0	1	4	0	0
- diffus	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Σ Zottenstromafibrose	6 50%	10 50%	3 25%	3 25%	4 33%	26	37%	22	79%
o. Zottenstromafibrose	6 50%	10 50%	9 75%	9 75%	8 67%	42	63%	6	21%

Unterteilt nach reifen bzw. unreifen Zottenstrukturen lag eine Zottenstromafibrose in der Gruppe der Plazenten mit reifen Zottenstrukturen (42 Plazenten = 62%) in 14 Fällen = 33% vor (Kontrollgruppe: 11 Plazenten = 73%). In der Gruppe der Plazenten mit unreifen Zottenstrukturen (25 Plazenten = 37%) wiesen 11 = 44% eine Zottenstromafibrose auf (Kontrollgruppe: 11 Plazenten = 85%). Damit war die Häufigkeit des Fibrosenachweises in der Kontrollgruppe um cirka das Doppelte höher als im Untersuchungskontingent. Die Betrachtung nach Heparingruppen ließ keine einheitliche Tendenz erkennen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Verteilung der Zottenstromafibrose bei reifen bzw. unreifen Zottenstrukturen in den Heparin- und der Kontrollgruppe (KO)

	Heparingruppen (Wochen)								
Zottenstromafibrose	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	%	KO	%
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68		n=28	
reife Zotten									
- mit Zottenstromafibrose	3	6	1	2	2	14	33	11	73
- ohne Zottenstromafibrose	3	7	6	5	7	28	67	4	27
Σ reife Zotten	6	13	7	7	9	42	62	15	54
Mat. prae.pla.	0	0	1*	0	0	1	1	0	0
unreife Zotten									
- mit Zottenstromafibrose	3	4	1	1	2	11	44	11	85
- ohne Zottenstromafibrose	3	3	3	4	1	14	56	2	15
Σ unreife Zotten	6	7	4	5	3	25	37	13	46

*) mit Zottenstromafibrose

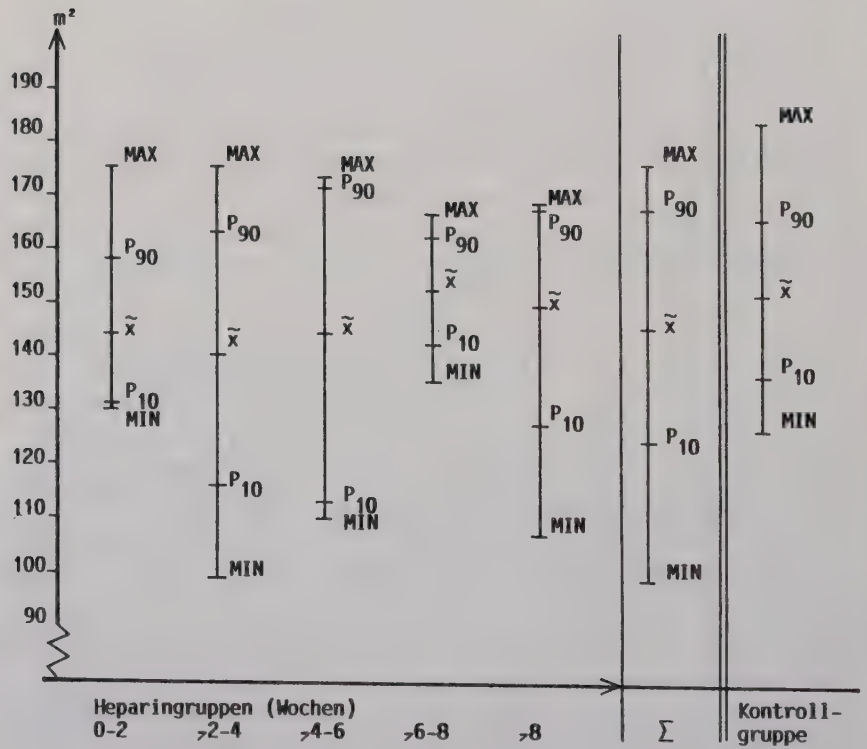
5.4.3 Histometrische Untersuchungen

5.4.3.1 Chorionzotten

Betrachtet wurde die Zottenoberflächendichte und die absolute Zottenoberfläche in m². Bei der Heparingruppe betrug die Zottenoberflächendichte (mittlere Schnittpunktzahl/0,96 cm Meßstrecke) im Mittel 145, bei einer Streuung von 99 bis 175. In der Kontrollgruppe lagen die Werte höher, und zwar im Mittel bei 151, das Minimum betrug 126, das Maximum 183. Bei der Beurteilung der Zottenoberflächendichte unterteilt nach Dauer der Heparinbehandlung, waren keine Unterschiede erkennbar (Abb. 4).

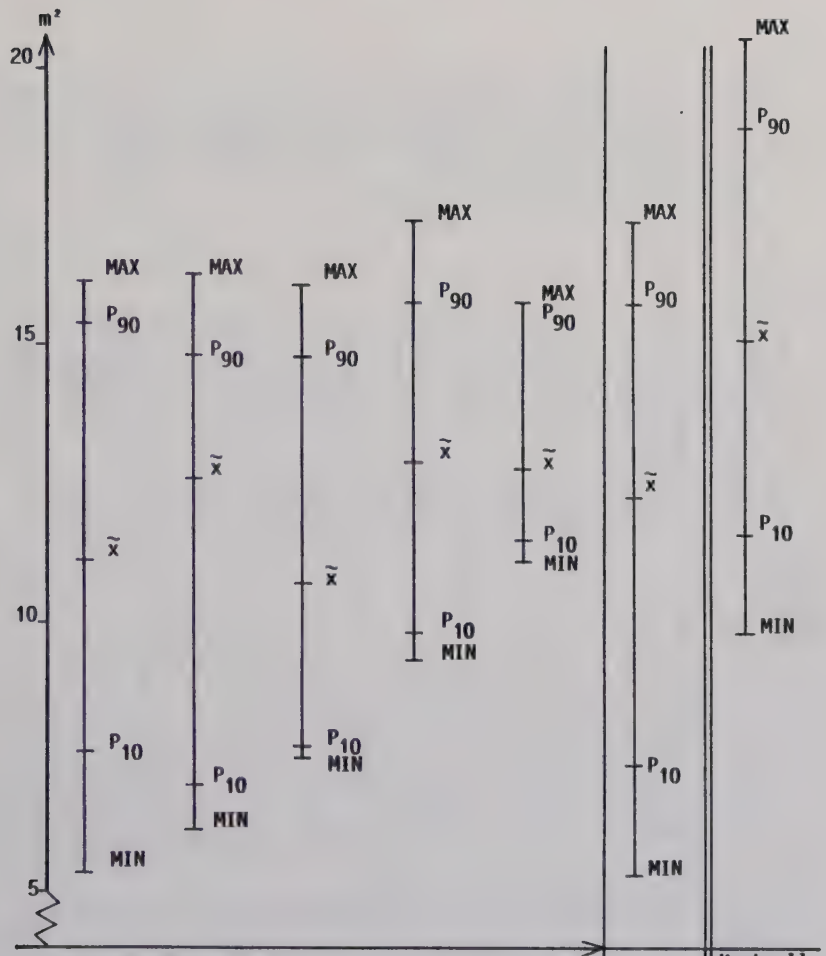
Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die absolute Zottenoberfläche in m² mit im Mittel 12,3 kleiner (Kontrollgruppe 15,1), das Minimum lag bei 5,4 m² (Kontrollgruppe 9,8 m²), das Maximum bei 17,3 m² (Kontrollgruppe 20,6 m²). Der kleinste Wert von 5,4 m² wurde bei einme durch Sectio caesarea in der 36. Schwangerschaftswoche entbundenem toten Kind mit einem Gewicht von 1.450 g gefunden. Das Kind wies multiple Mißbildungen auf (Verdacht auf Trisomie 18). Es lag eine sehr kleine Plazenta mit einem Gewicht von 200 g vor. Die histologische Beurteilung ergab eine Zottenreifungsarretierung. Die größte Zottenoberfläche von 17,3 m² fanden wir bei einer Plazenta mit einem Gewicht von 520 g. Histologisch handelte es sich um eine ausgereifte Plazenta. Das Kindsgewicht betrug in diesem Fall 2.820 g (42. Schwangerschaftswoche).

Bei der Beurteilung der einzelnen Heparingruppen ließ sich feststellen, daß die Maxima keine nennenswerten Veränderungen erfuhren, während die Minima anstiegen je länger die Heparinbehandlung durchgeführt wurde (Abb. 5)(s. Plazentagewichte). Bezogen auf das Minimum der Kontrollgruppe waren in der 0-2 Woche mit Heparin behandelten Gruppe 5 Werte (= 42%) kleiner als das Minimum der Kontrollgruppe, in der >8 Wochen mit Heparin behandelten Gruppe fand sich kein Wert der kleiner als das Minimum der Kontrollgruppe war (Tabelle 14).



Heparingruppen (Wochen)	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	130	99	110	135	107	99	126
M	144	140	144	152	149	145	151
MAX	175	175	173	166	168	175	183
P_{90}	158	163	171	162	167	167	165
P_{10}	131	116	113	142	127	124	136

Abb. 4 Chorionzottenoberflächendichte unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe



	Heparingruppen 0-2 n=12	>2-4 n=20	>4-6 n=12	>6-8 n=12	>8 n=12	Σ n=68	Kontroll-gruppe n=28
MIN	5,4	6,2	7,5	9,3	11,1	5,4	9,8
M	11,1	12,6	10,7	12,9	12,8	12,3	15,1
MAX	16,1	16,3	16,1	17,3	15,8	17,3	20,6
P_{10}	7,6	7,0	7,7	9,8	11,5	7,4	11,6
P_{90}	15,4	14,8	14,8	15,8	15,8	15,8	19,0

Abb. 5 Chorionzottenoberfläche (m²) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Tabelle 14: Chorionzottenoberfläche in m^2 - Aufteilung nach kleiner und größer-gleich der Minima der Kontrollgruppe (KO) in den Heparingruppen (Wochen)

	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Kontroll-gruppe
< MIN der KO	5 (42%)	5 (25%)	3 (25%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
≥ MIN der KO	7 (58%)	15 (75%)	9 (75%)	11 (92%)	12 (100%)	28 (100%)
Σ	12 (100%)	20 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	28 (100%)

5.4.3.2 Kernknospen

Die absolute Kernknospenfläche in m^2 ergab für die Heparingruppe im Mittel einen Wert von 1,5 m^2. Das Minimum lag bei 0,71 m^2, das Maximum bei 3,5 m^2. Die Werte der Kontrollgruppe lagen über denen der Heparingruppe. So betrug der Mittelwert der Kontrollgruppe 2,3 m^2, das Minimum 1,0 m^2, das Maximum 5,1 m^2 (Abb. 6).

Dasselbe gilt auch für den relativen Kernknospenanteil. Hier fanden wir einen Wert im Mittel von 13% (Kontrollgruppe 16%), ein Minimum von 5% (Kontrollgruppe 6%), ein Maximum von 28% (Kontrollgruppe 39%) (Abb.7).

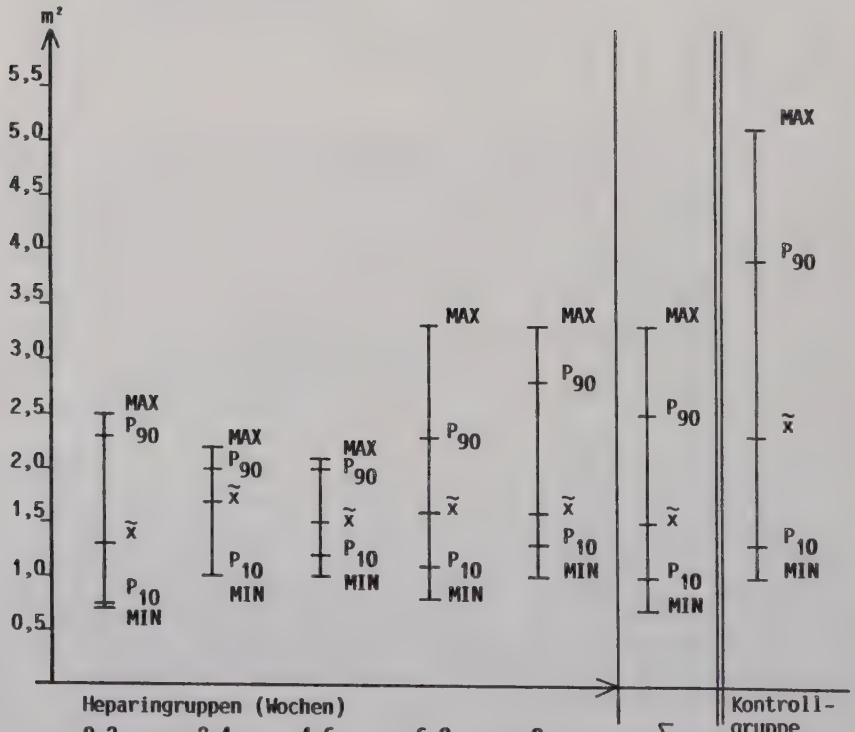
Bei der Betrachtung nach Behandlungsgruppen ergaben sich für alle Parameter keine einheitlichen Tendenzen.

5.4.3.3 Kernknoten

Die Auswertung der Kernknotenmessungen erbrachte für die Kernknotenfläche in m^2 in der Heparingruppe im Mittel 0,7 m^2 (Kontrollgruppe 1,2 m^2), ein Minimum von 0,08 m^2 (Kontrollgruppe 0,22 m^2) und ein Maximum von 2,5 m^2 (Kontrollgruppe 4,6 m^2). (Abb.8).

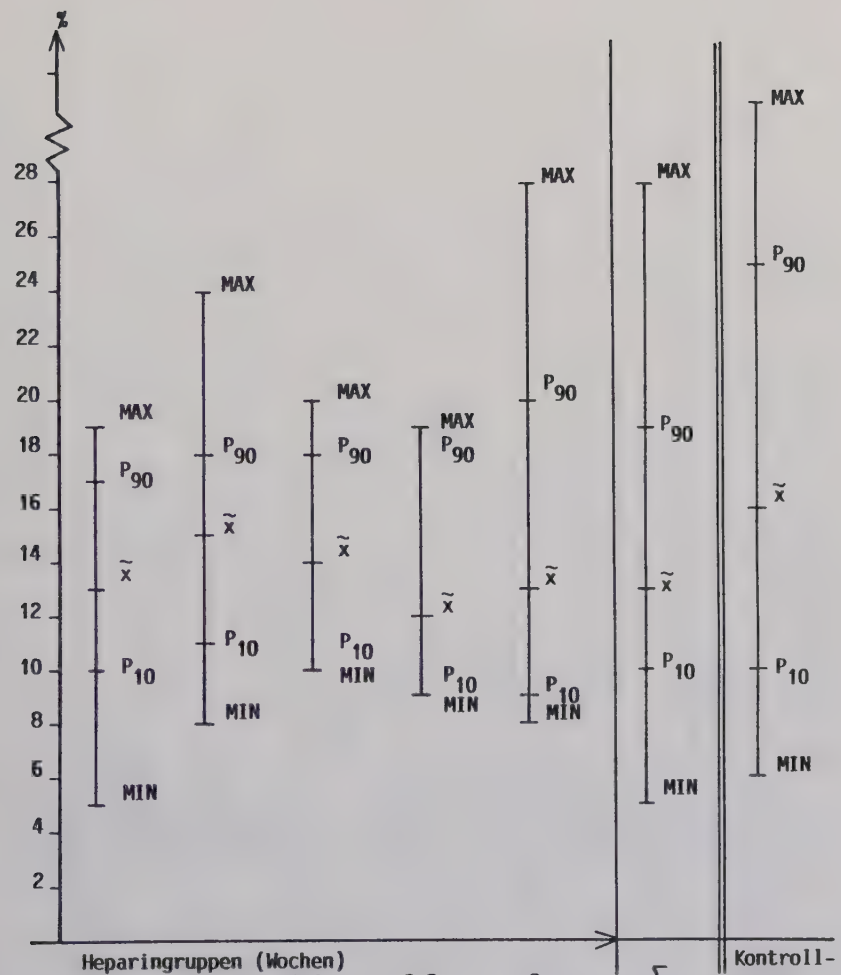
Bezogen auf den prozentualen Zottenoberflächenanteil der Kernknoten hatten wir Werte von 7% im Mittel (Kontrollgruppe 8%), Minimum 1% (Kontrollgruppe 1%), Maximum 20% (Kontrollgruppe 26%). (Abb.9).

Auch bei den Kernknoten ergaben die durchgeführten Messungen, genau wie bei den Kernknospen, durchgehend höhere Werte in der Kontrollgruppe. Unterteilt in Behandlungsdauer stellten sich für die zu beurteilenden Parameter keine einheitlichen Tendenzen dar.



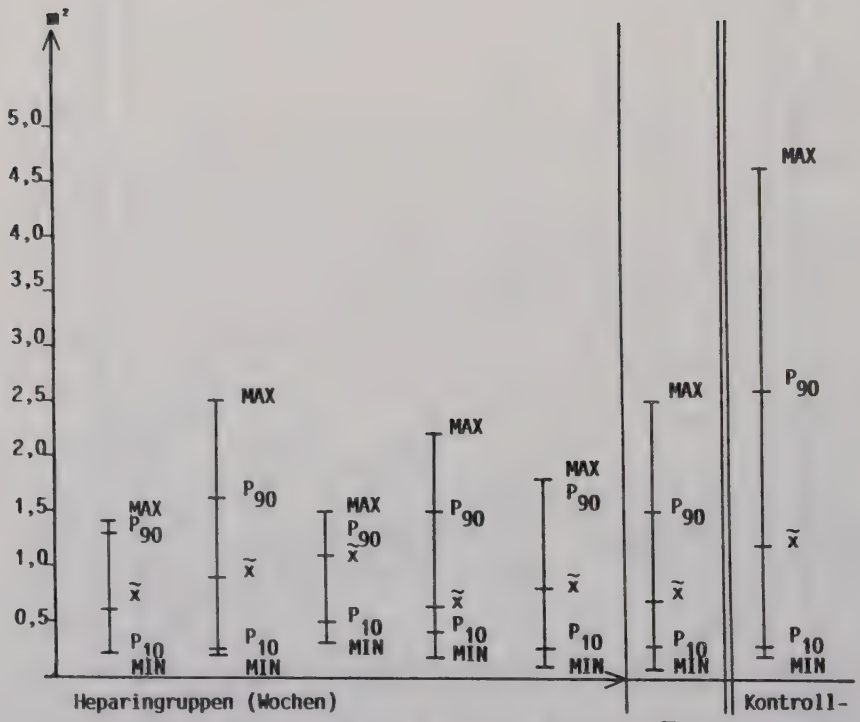
	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	0,71	1,0	1,0	0,8	1,0	0,71	1,0
M	1,3	1,7	1,5	1,6	1,6	1,5	2,3
MAX	2,5	2,7	2,6	3,3	3,3	3,3	5,1
P_{10}	0,74	1,0	1,2	1,1	1,3	1,0	1,3
P_{90}	2,3	2,5	2,5	2,3	2,8	2,5	3,9

Abb. 6 Kernknospenoberfläche (m²) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe



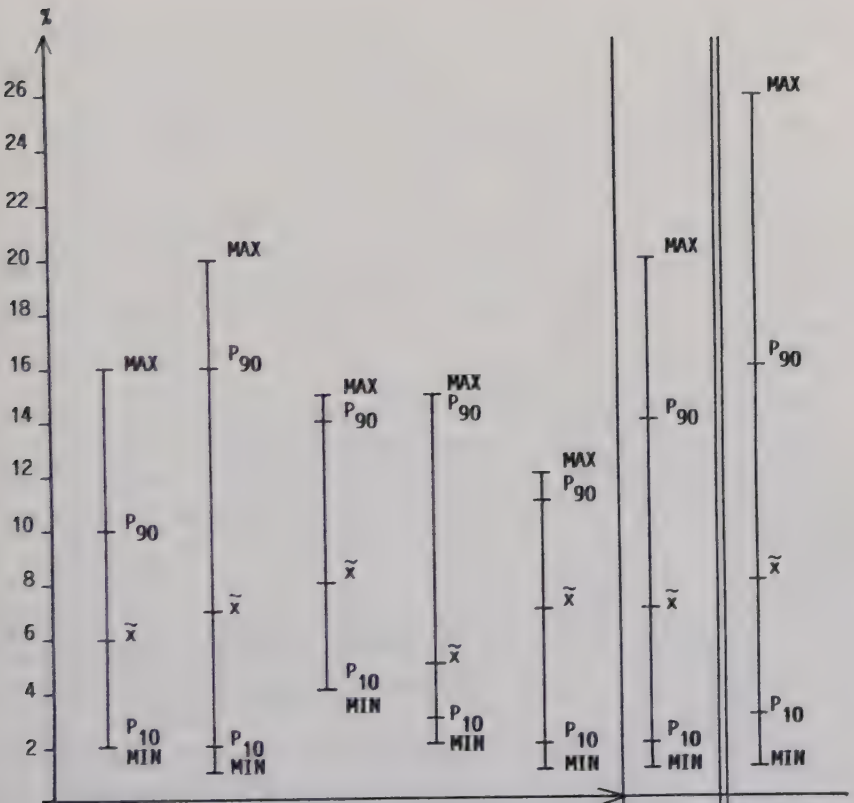
	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
MIN	5	8	10	9	8	5	6
M	13	15	14	12	13	13	16
MAX	19	24	20	19	28	20	39
P_{10}	10	11	10	9	9	10	10
P_{90}	17	18	18	19	20	19	25

Abb. 7 Kernknospenoberfläche in Prozent der Zottenoberfläche unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe



	0-2 n=12	>2-4 n=20	>4-6 n=12	>6-8 n=12	>8 n=12	Σ n=68	Kontrollgruppe n=28
MIN	0,21	0,19	0,31	0,17	0,08	0,08	0,22
M	0,60	0,9	1,1	0,65	0,80	0,7	1,2
MAX	1,4	2,5	1,5	2,2	1,8	2,5	4,6
P_{10}	0,23	0,24	0,48	0,38	0,26	0,3	0,29
P_{90}	1,3	1,6	1,5	1,5	1,8	1,5	2,6

Abb. 8 Kernknotenoberfläche (m²) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe



	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontrollgruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	2	1	4	2	1	1	1
M	6	7	8	5	7	7	8
MAX	16	20	15	15	12	20	26
P_{10}	2	2	4	3	2	2	3
P_{90}	10	16	14	15	11	14	16

Abb. 9 Kernknotenoberfläche in Prozent der Zottenoberfläche unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

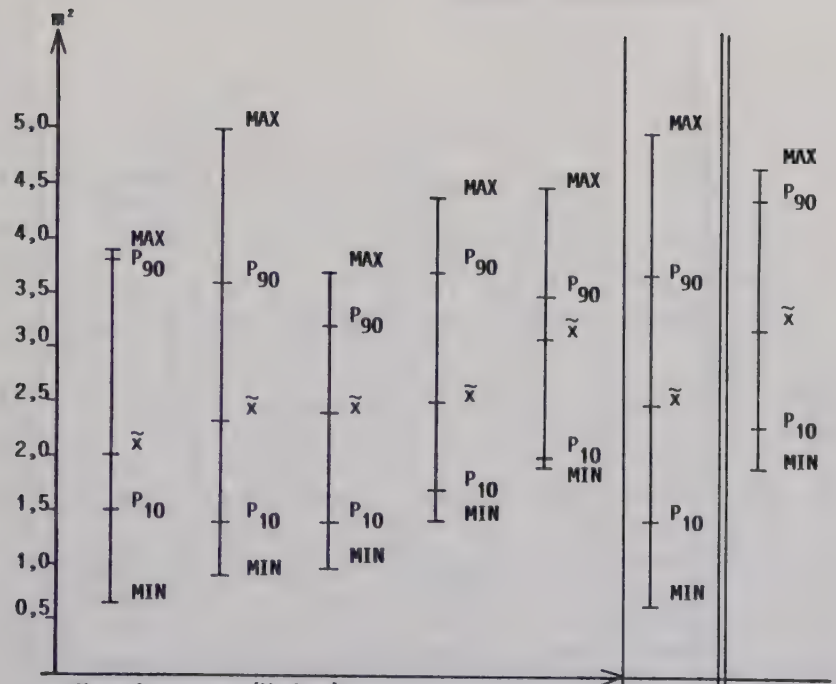
5.4.3.4 Stoffwechselmembranen

Bei der morphometrischen Ausmessung der Stoffwechselmembranen erhielten wir in der Heparingruppe im Mittel einen Wert von 2,5 m^2 (Minimum 0,65 m^2, Maximum 5,0 m^2). Die kleinste Stoffwechselmembranoberfläche gehörte, wie auch schon bei den Zottenoberflächen (siehe Punkt 5.4.3.1), zu der nur 200 g schweren Plazenta (Kind 1.450 g, 36. SSW, Verdacht auf Trisomie 18, Totgeburt). Die größte Stoffwechselmembranoberfläche hatte eine Plazenta mit einem Gewicht von 435 g bei überwiegend reifen Zottenstrukturen. Das Kind wog 2.790 g.

Bei der Beurteilung der einzelnen Behandlungsgruppen ließ sich für die Maxima keine einheitliche Tendenz erkennen, während die Minima, parallel zu den Zottenoberflächen, kontinuierlich mit der Länge der Behandlungsdauer anstiegen (Abb. 10 , Tab. 15).

Die Werte der Kontrollgruppe lagen im Mittel mit 3,2 m^2 und bei einem Minimum von 1,9 m^2 höher als die der Heparingruppe. Das Maximum von 4,7 m^2 lag dagegen geringfügig niedriger.

Der relative Stoffwechselmembrananteil, bezogen auf die Chorionzotten, ließ keine einheitliche Tendenz erkennen. Für die Heparingruppe erhielten wir einen Medianwert von 21% (Kontrollgruppe 21%), ein Minimum von 12% (Kontrollgruppe 14%), ein Maximum von 32% (Kontrollgruppe 27%). Auffällig war hier, daß in der Heparingruppe das Maximum um 5% höher lag als in der Kontrollgruppe. Betrachtete man in diesem Fall den 80%-Bereich, so ergab sich für P_{10} 15% (Kontrollgruppe 16%) und für P_{90} 24% (Kontrollgruppe 25%). Die Werte der Kontrollgruppe lagen bei beiden Werten um jeweils 1% höher, so daß es sich bei dem Maximumwert der Heparingruppe am ehesten um "Ausreißer" handeln dürfte (Abb. 11).

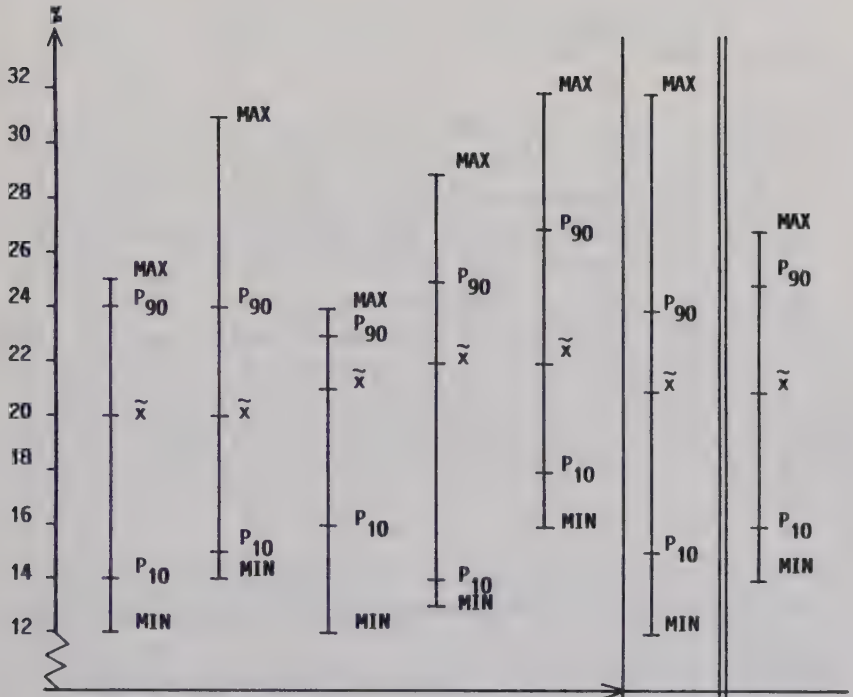


	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	0,65	0,91	0,96	1,4	1,9	0,65	1,9
M	2,0	2,3	2,4	2,5	3,1	2,5	3,2
MAX	3,9	5,0	3,7	4,4	4,5	5,0	4,7
P_{10}	1,5	1,4	1,4	1,7	2,0	1,4	2,3
P_{90}	3,8	3,6	3,2	3,7	3,5	3,7	4,4

Abb. 10 Stoffwechselmembranoberfläche (m^2) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Tabelle 15: Stoffwechselmembranen in m^2 - Aufteilung nach kleiner und größer-gleich der Minima der Kontrollgruppe (K0) in den Heparingruppen (Wochen)

	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Kontroll-gruppe
<MIN der K0	5 (42%)	6 (30%)	3 (25%)	2 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
≥MIN der K0	7 (58%)	14 (70%)	9 (75%)	10 (83%)	12 (100%)	28 (100%)
Σ	12 (100%)	20 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	28 (100%)



	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontrollgruppe
MIN	12	14	12	13	16	12	14
M	20	20	21	22	22	21	21
MAX	25	31	24	29	32	32	27
P_{10}	14	15	16	14	18	15	16
P_{90}	24	24	23	25	27	24	25

Abb. 11 Stoffwechselmembranoberfläche in Prozent der Zottenoberfläche unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

5.4.3.5 Mikrofibrin

Der Medianwert für die Mikrofibrinoberfläche betrug 0,85 m^2, das Minimum 0,36 m^2, das Maximum 2,9 m^2.
(Kontrollgruppe: M = 0,88 m^2, Min. = 0,35 m^2, Max. = 3,7 m^2).
Es zeigte sich keine einheitliche Tendenz bei allen Parametern (Abb. 12).

Aussagekräftiger ist der Mikrofibrindichtequotient (MFQ). Er erfaßt quantitativ die peri- und intervillösen Mikrofibrin- und Fibrinoidablagerungen im Verhältnis zum Plazentavolumen. Der MFQ hatte im Mittel eine Höhe von 2,6 (Kontrollgruppe 2,1), ein Minimum von 0,87 (Kontrollgruppe 0,51) und ein Maximum von 8,1 (Kontrollgruppe 4,0). Bei der Auswertung nach Behandlungsdauer fiel auf, daß der Median bei den Heparinbehandlungsgruppen von 0-2 Wochen = 3,3, > 2-4 Wochen = 3,2, > 4-6 Wochen = 3,6 gegenüber der Kontrollgruppe stark erhöht war; in den Behandlungsgruppen > 6-8 Wochen = 1,9 und > 8 Wochen = 2,3 jedoch im Bereich der Kontrollgruppe lag (Abb. 13).

Daraufhin bildeten wir zwei Behandlungsgruppen: die erste mit einer Heparinbehandlungsdauer von 0-6 Wochen, die zweite > 6 Wochen (Abb. 14).

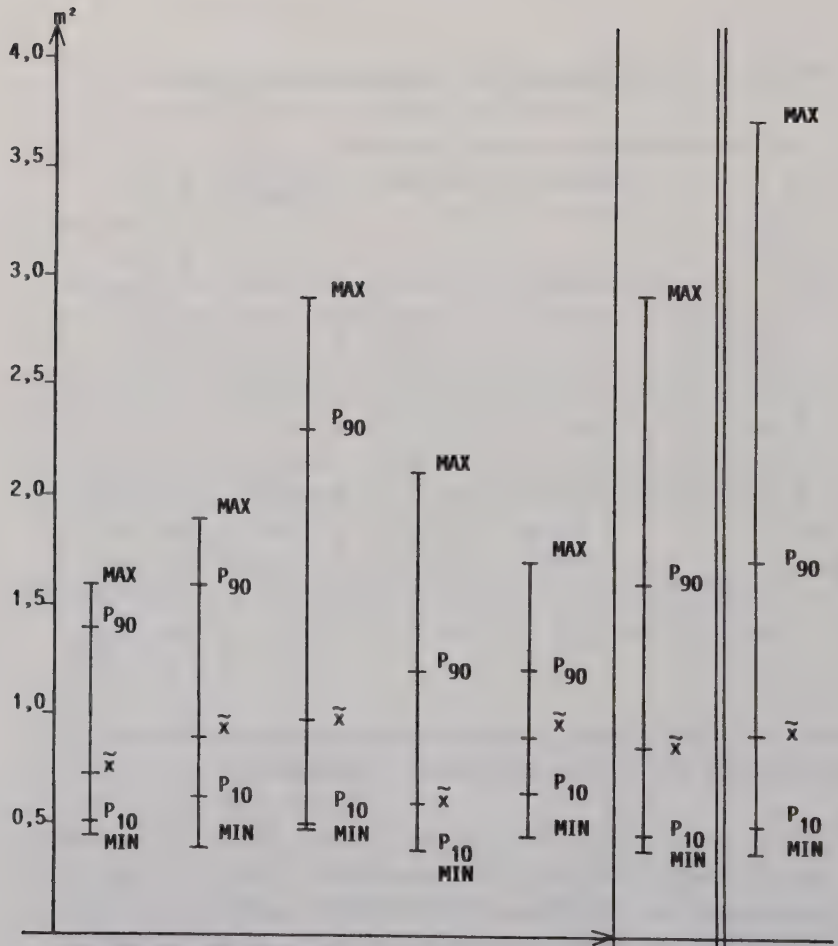
Zum Vergleich der MFQ-Werte der Plazenten der kurzfristig (bis zu 6 Wochen) oder langfristig (mehr als 6 Wochen) mit Heparin behandelten Mütter mit den Plazenten der Mütter der Kontrollgruppe wurde folgende Kontingenztafel aufgestellt (Tab. 16):

Tabelle 16: Kontingenztafel MFQ - Heparinbehandlungsdauer

	≤6 Wochen	>6 Wochen	Kontroll-gruppe	Σ
≤2	9 (20%)	12 (50%)	13 (46%)	34 (35%)
> 2-4	20 (46%)	10 (42%)	15 (54%)	45 (47%)
> 4	15 (34%)	2 (8%)	0 (0%)	17 (18%)
Σ	44 (100%)	24 (100%)	28 (100%)	96 (100%)

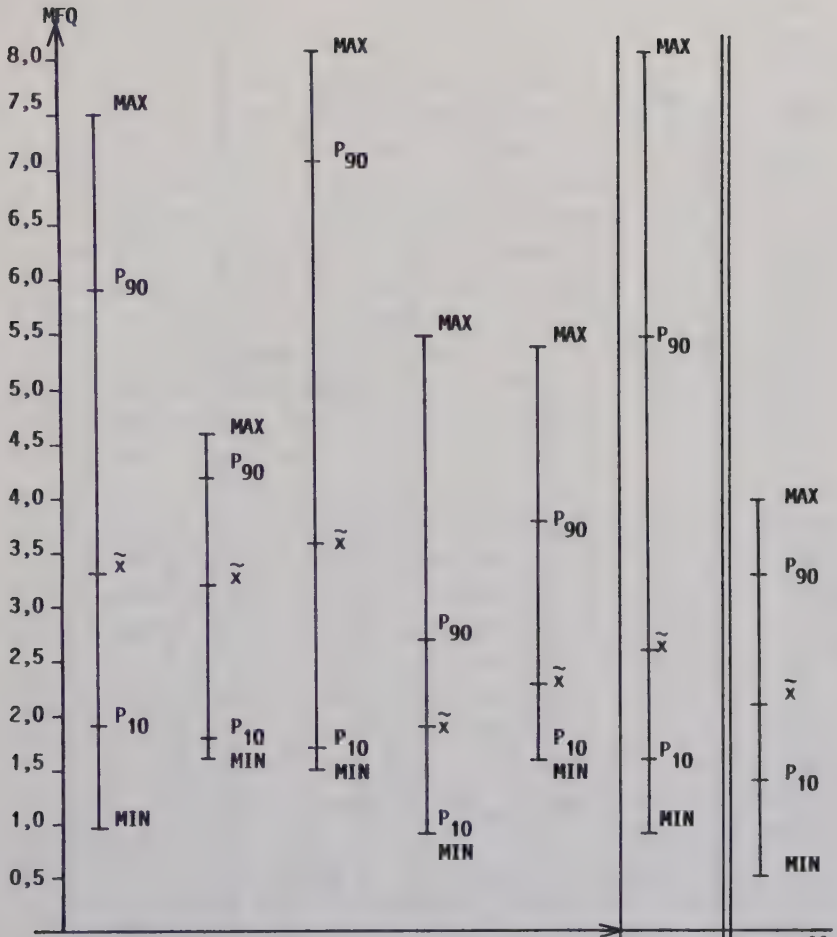
Der χ^2-Test ergab (bei 4 Freiheitsgraden und $\chi^2 = 18{,}42$) $2p < 0{,}01$ (1%), also eine hohe Signifikanz.

Die Analyse der Kontingenztafel zeigte, daß in der Behandlungsgruppe 0-6 Wochen 34% einen MFQ ≥ 4 gegen 18% des Gesamtkollektivs aufwiesen, 8% in der Behandlungsgruppe ≥ 6 Wochen und kein Fall mit einem MFQ ≥ 4 in der Kontrollgruppe vorkam. Außerdem fällt stark auf, daß in der kurzfristig mit Heparin behandelten Gruppe nur 20% mit MFQ ≤ 2 waren, gegen 35% im Gesamtkollektiv und gegen 50% im langfristigen Heparinkollektiv. Die Kontrollgruppe brachte es auf 46%.



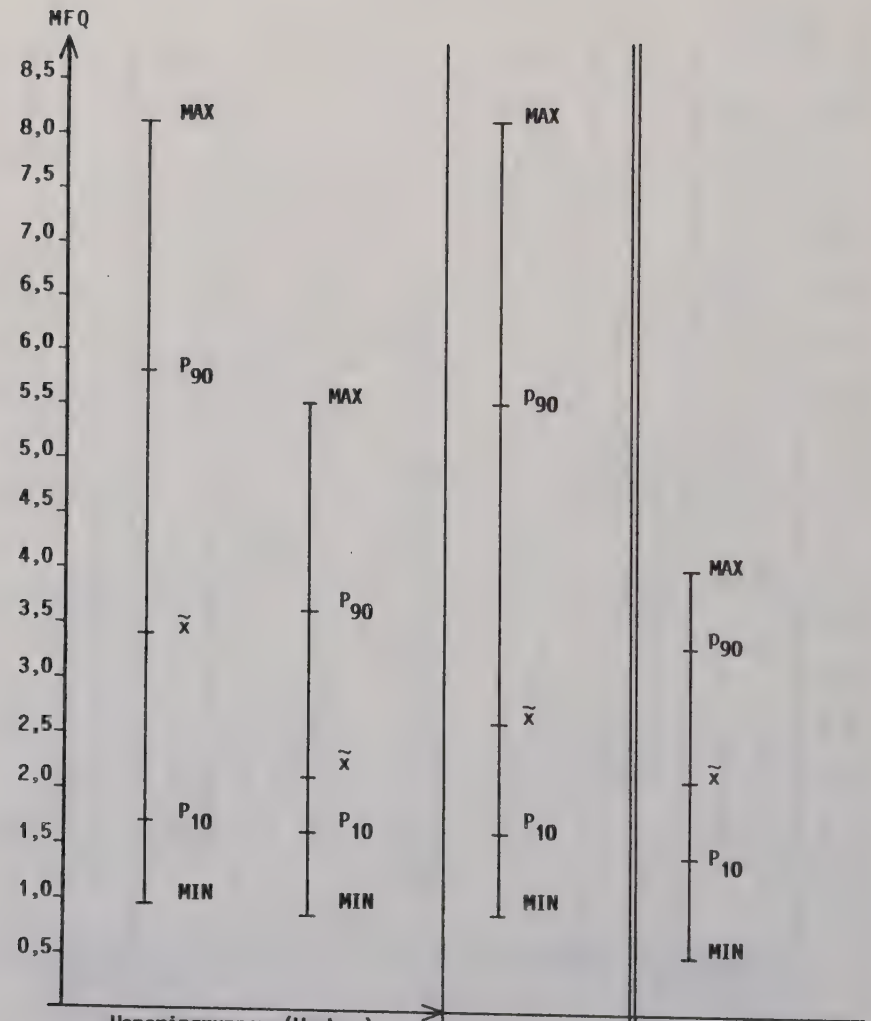
	Heparingruppen (Wochen) 0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	0,45	0,39	0,47	0,36	0,45	0,36	0,35
M	0,73	0,89	0,97	0,58	0,98	0,85	0,88
MAX	1,6	1,9	2,9	2,1	1,7	2,9	3,7
P_{10}	0,52	0,64	0,50	0,37	0,66	0,45	0,49
P_{10}	1,4	1,6	2,3	1,2	1,2	1,6	1,7

Abb. 12 Mikrofibrinoberfläche (m²) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe



	0-2	>2-4	>4-6	>6-8	>8	Σ	Kontroll-gruppe
	n=12	n=20	n=12	n=12	n=12	n=68	n=28
MIN	0,94	1,6	1,5	0,87	1,6	0,87	0,51
M	3,3	3,2	3,6	1,9	2,3	2,6	2,1
MAX	7,5	4,6	8,1	5,5	5,4	8,1	4,0
P_{10}	1,9	1,8	1,7	0,9	1,6	1,6	1,4
P_{90}	5,9	4,2	7,1	2,7	3,8	5,5	3,3

Abb. 13 Mikrofibrindichtequotient (MFQ) unterteilt nach Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgrupe



	0-6	> 6	Σ	Kontrollgruppe
	n=44	n=24	n=68	n=28
MIN	0,94	0,87	0,87	0,51
M	3,4	2,1	2,6	2,1
MAX	8,1	5,5	8,1	4,0
P_{10}	1,7	1,6	1,6	1,5
P_{90}	5,8	3,6	5,5	3,3

Abb. 14 Mikrofibrindichtequotient (MFQ) unterteilt nach kurzfristiger und langfristiger Behandlungsdauer mit Heparin im Vergleich mit der Kontrollgruppe

6. Diskussion

Mikrofibrin- bzw. Fibrinoidablagerungen können in der Plazenta am Termin regelmäßig nachgewiesen werden (BECKER 1963, BOYD u. HAMILTON 1975, HORN u. HORALEK 1961, HÖRMANN 1965 u. 1978, MØE 1969). Nach WILKIN (1958) sind die Mikrofibrinablagerungen am Ende einer normalen Schwangerschaft um cirka das Siebenfache höher als am Ende des ersten Trimesters. Pathophysiologisch wird dies unter anderem durch Veränderungen des Gerinnungssystems während der normalen Schwangerschaft erklärt. Es kommt zur Erhöhung des Plasmafibrinogenspiegels und der Gerinnungsfaktoren VII, VIII und X und parallel dazu zur Abnahme der fibrinolytischen Eigenschaften im Plasma (BONNAR 1975, ANGER 1974).

Pathologisch vermehrte Mikrofibrinablagerungen in der Plazenta findet man bei Erkrankungen mit Minderung der intervillösen Durchströmung. In der Literatur wird über eine Zunahme der Mikrofibrinablagerungen vor allem bei Gestose, Diabetes mellitus, Mangelentwicklungen und Frühgeborenen berichtet (BECKER u. BLEYL 1961, BONNAR 1975, DÖRING u. KLOOS 1964, EHRHARDT u. GERL 1970, EHRHARDT u. GERL u. WASMUND 1972, GERL u. EHRHARDT 1970, HOFFBAUER u. VOGEL 1974, HUBER 1961, JAKOBOVITS u. TRAUB 1972, KAUFMANN 1981, KLINGMÜLLER 1979, KLOOS u. VOGEL 1974, LAGA u.a.1972, LUDWIG 1969, NOACK u. STOZ u. SCHUHMANN 1981, RAMSAY u. DONNAR 1980, SCHLIEF-PFLUG 1984, SCHRODT 1970, SCHUHMANN u. GEIER 1972, STOZ u. SCHUHMANN u. NOACK 1982, VOGEL 1973 a und b, 1975).

Der Versuch der Objektivierung der peri- und intervillösen Mikrofibrinablagerungen durch quantitative Erfassung wurde von mehreren Autoren vorgenommen. Für komplikationslose Schwangerschaften liegen quantitative Untersuchungen von AHERNE u. DUNNILL (1966 b, EHRHARDT u. GERL u. WASMUND (1972), GERL u. EHRHARDT (1969 u. 1970), KLINGMÜLLER (1979), NOACK u. STOZ u. SCHUHMANN (1981), SCHLIEF-PFLUG (1984), SCHRODT (1970) und VOGEL (1975) vor, ausgedrückt entweder als Relativ-

prozent zum Plazentavolumen oder in Quadratmetern oder durch einen Mikrofibrindichtequotienten (MFQ). Besonders aussagekräftig ist der Mikrofibrindichtequotient, der von VOGEL (1975) eingeführt wurde. In ihm ist das Verhältnis der Mikrofibrinablagerungen zum Plazentavolumen berücksichtigt. Der von VOGEL (1975) gemessene Medianwert des Mikrofibrindichtequotienten lag für normale Schwangerschaften mit eutrophen Reifgeborenen bei 1,38; in anderen Untersuchungskontingenten aus derselben Arbeitsgruppe: 2,4 (KLINGMÜLLER 1979), 1,3 (SCHLIEF-PFLUG 1984) und die eigenen Werte 2,1. Der P_{10}-P_{90}-Bereich lag bei VOGEL zwischen 0,73-2,62, SCHLIEF-PFLUG 0,8-2,5 und bei den eigenen Messungen zwischen 1,5-3,3.

Teils deutlich vermehrte Mikrofibrinablagerungen konnten zahlreiche Autoren bei pathologischer Schwangerschaft messen. EHRHARD u. GERL u. WASMUND (1972) maßen Mikrofibrinablagerungen in Frühgeborenenplazenten bei Vorliegen von Rh-Inkompatibilität, Abortus imminens, Virusinfekten und Gestose; bezüglich der Gestose lagen außerdem Messungen von STOZ u. SCHUHMANN u. NOACK (1982) und SCHLIEF-PFLUG (1984) vor; HOFFBAUER u. VOGEL (1974), LAGA u.a. (1972) und VOGEL (1975) maßen Mikrofibrinablagerungen in Plazenten von hypotrophen Neugeborenen. Lediglich AHERNE u. DUNNILL (1966 b) und SCHRODT (1970) konnten Mikrofibrin in Plazenten aus pathologischer Schwangerschaft nicht vermehrt nachweisen.

SCHLIEF-PFLUG (1984) demonstrierte für Gestoseplazenten die Beziehung erhöhter Mikrofibrinablagerungen und der Erkrankung. So ergab sich ein Mikrofibrindichtequotient im Mittel von 6,2 bei Vorliegen einer EPH-Gestose, von 4,4 bei PH-Gestose und zwischen 3,3 und 3,6 bei den anderen Gestosegruppen. Das bedeutet, daß bei polysymptomatischer EPH-Gestose die peri- und intervillösen Fibrinablagerungen fast das Fünffache der Norm betrugen, bei den anderen Gestosegruppen dagegen das Zwei- bis Dreifache der Norm. Diese Ergebnisse bestätigen die in der Literatur beschriebene Erhöhung der peri- und intervillösen Fibrinablagerungen (BECKER 1981, BECKER u. BLEYL 1961, KLOOS u. VOGEL

1974, LUDWIG 1969, SCHUHMANN 1972, SCHUHMANN u. GEIER 1972) bei Gestose.

Nach LUDWIG (1969) ist für eine erhöhte peri- und intervillöse Fibrinablagerung eine unteroplazentare Duchblutungsinsuffizienz verantwortlich. Diese führt zur Prästase, was eine Hyperkoagulabilität mit Fibrindeposition bewirkt, mit der Folge einer noch stärkeren uteroplazentaren Durchblutungsinsuffizienz. Die erhöhten Fibrinniederschläge können zur Einschränkung des intervillösen Volumens mit sekundärer Minderung der fetalen Zottendurchströmung und somit zu Wachstums- und Differenzierungsstörungen der Chorionzotten einschließlich der Stoffwechselmembranen führen. Als Folge der Minderdurchblutung im Intervillosum kann eine Zottenstromafibrose entstehen mit Kondensation der Zottengrundsubstanz, Bindegewebsvermehrung und Kollagenisierung der Fasern. Die Manifestation der Fibrose soll sowohl von der Intensität als auch der Dauer der intervillösen Zirkulationsstörung abhängig (KLOOS u. VOGEL 1974) sein. Nach SCHUHMANN u. GEIER (1972) muß die Entwicklungsdauer der Noxe (z. B. Gestose) cirka 9 bis 11 Wochen betragen. Die zitierten Autoren fanden bei Bestehen einer Zottenstromafibrose neben den erhöhten Fibrinablagerungen auch eine Vermehrung der Kernknospen bzw. -brücken. Von wesentlicher Bedeutung ist die aufgrund des straffen Bindegewebes verhinderte Ausbildung der Sinusoide (BECKER 1974 u. 1981). Folge davon ist die intrauterine Mangelversorgung und daraus kann eine Mangelentwicklung des Feten resultieren.

Zur Verhinderung dieser Vorgänge dient Heparin als symptomatisches Therapiekonzept (ANGER 1974, APPEL 1971, BERG 1978, ten BERGE 1960, BONNAR 1975, BONNAR u. REDMAN u. SHEPPARD 1975, HOFFBAUER u. BUSCH 1972 a und b. HOFFBAUER u. VOGEL 1974, HOFFBAUER u. VOGEL u. PETT 1977, KRAUSE 1975, KÜNZEL 1979, LUDWIG 1969, SENFT u. KUGENER u. KORTE 1978, WULF 1981). Heparin soll durch Hemmung der Thromboplastin- und Thrombin-

aktivität und einer Aktivierung der Fibrinolyse in den o. a. Prozeß eingreifen. Die Plazenta selbst besitzt keine Aktivatoren des fibrinolytischen Systems (LUDWIG 1969, SCHUMANN u. GEIER 1972).

Es gibt wenig Untersuchungen, die die Wirkung des Heparins auf den Fibringehalt in der Plazenta überprüfen. Es bestehen zwei Möglichkeiten:

a) Der Nachweis der Fibrinminderung in der Plazenta. Dabei ist ein indirekter Schluß durch vergleichende Untersuchungen von Plazenten **ohne** und **nach** Heparintherapie bei möglichst gleichem Tragezeitalter und unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Schwangerschaftsstörung bzw. der Indikation zur Heparingabe möglich.

b) Der Effekt am Kind (s. S. 70).

LUDWIG (1969) berichtete über 60 Fälle heparinbehandelter Gravida anläßlich einer Gestoseerkrankung. Er fand schmale Fibrinbrücken, selten frische, locker gefügte Fibrinapositionen und auch keine massiven Fibrindepots. Nach seiner Meinung wäre die Heparintherapie noch effektiver, wenn vor Beginn eine kurze, hochdosierte therapeutische Fibrinolyse mit Streptokinase durchgeführt worden wäre, um vorhandene intravasale und intervillöse Fibrindepots abzuräumen. HOFFBAUER u. VOGEL (1974) haben morphometrisch den positiven Effekt der Heparinbehandlung anhand des Mikrofibrindichtequotienten demonstriert. Ein erhöhter Mikrofibrindichtequotient (hier größer 3,0) wurde nach Heparinbehandlung nur bei 14% im Gegensatz zu 50% bei Plazenten nicht behandelter hypotropher Neugeborener beobachtet.

Gestose und intrauterine fetale Mangelentwicklung gelten als Indikation für Heparingabe zur Vermeidung von Fibrinablagerungen in der Plazenta, zur Verbesserung der Mikrozirkulation und somit zur Vermeidung von Plazentainsuffizienz (ANGER 1974,

BREHM u. JANISCH 1972, ROCKENSCHAUB 1970). Erhöhte Mikrofibrinablagerungen - auch ohne Gestose der Mutter - werden von BONNAR u. REDMAN u. SHEPPARD (1975), HOFFBAUER u. BUSCH (1972 a und b), RAMSAY (1980) und VOGEL (1975) beschrieben. LAGA u.a. 1972 berichteten anhand einer Untersuchung an Plazenten aus Guatemala (niedrige soziale Schicht) verglichen mit Plazenten aus Boston, daß am auffälligsten die große prozentuale Differenz hinsichtlich der Fibrinniederschläge (8,64% gegenüber 3,58%), die die Zotten einschlossen, war.

Unsere Meßergebnisse bezüglich der peri- und intervillösen Fibrinablagerungen korrelieren positiv mit den Ergebnissen von HOFFBAUER u. VOGEL (1974). Darüber hinaus sprechen sie dafür, daß die Höhe des Mikrofibrindichtequotienten maßgeblich von der Dauer der Heparinbehandlung abhängig ist. In den drei Behandlungsgruppen von 0 bis 6 Wochen lag der Mikrofibrindichtequotient im Mittel zwischen 3,2 und 3,6. Diese Werte waren deutlich höher als der Mikrofibrindichtequotient der Kontrollgruppe von 2,1. Dagegen lagen die Medianwerte der zwei Behandlungsgruppen größer 6 Wochen mit 1,9 bzw. 2,3 im Bereich der Kontrollgruppe. Bei der Aufteilung in zwei Behandlungsgruppen (kleiner-gleich 6 Wochen und größer 6 Wochen Heparingabe) ergab der χ^2-Test eine hohe Signifikanz ($2\ p < 0{,}01$) für den Abfall des Mikrofibrindichtequotienten auf < 4 nach einer Heparinbehandlung größer 6 Wochen. Die weitere Analyse zeigte, daß in der kurzfristig mit Heparin behandelten Gruppe 34% der morphometrisch untersuchten Plazenten einen Mikrofibrindichtequotienten von > 4 gegenüber nur 8% in der längerfristig mit Heparin behandelten Gruppe aufwiesen (Kontrollgruppe = 0%). Dagegen kam ein Mikrofibrindichtequotient von ≤ 2 in der ersten Gruppe nur in 20%, aber in 50% der zweiten Gruppe vor (Kontrollgruppe = 46%). Diese Ergebnisse könnten als Effekt einer wirksamen Heparinbehandlung hinsichtlich der Mikrofibrinablagerungen gewertet werden.

In unserem Untersuchungskontingent kam in 13 Fällen (=19%) eine Gestose vor. Die monosymptomatischen Gestoseformen

wiesen einen Mikrofibrindichtequotienten im Mittel von 2,6 auf. Interessant war die Betrachtung des Mikrofibrindichtequotienten bei den polysymptomatischen Gestosen. In zwei Fällen, hier war die Heparingabe kürzer als 6 Wochen, betrug der Mikrofibrindichtequotient im Mittel 4,6 bzw. 4,2. In den drei Fällen mit einer Heparingabe größer sechs Wochen ergab sich jeweils ein Mikrofibrindichtequotient im Mittel von 1,7 bzw. 2,3 bzw. 2,7.

Für eine ausreichende Funktion der Plazenta ist jedoch nicht ausschließlich das Ausmaß von Fibrinablagerungen im Intervillosum entscheidend, sondern auch die Organgröße und die Ausreifung der Chorionzotten (BECKER 1974, SCHUHMANN u. GEIER 1972, KLOOS u. VOGEL 1974).

Unsere Ergebnisse für das Heparinkontingent bezüglich des Plazentagewichtes, der Basalplattenfläche, der Durchblutungsstörungen - als bestimmende Faktoren der Organgröße - sowie des Plazentaquotienten, ergaben annähernd Werte, die für normale Schwangerschaften gelten (AHERNE u. DUNNILL 1966 b, BUSCH 1969, KLOOSTERMAN 1963, LITTLE 1960, NORSKA u. PIOTROWICZ 1972, THEURING u. KEMNITZ 1974, VOGEL 1975, YOUNOSZAI u. HOWORTH 1969). Auffallend war vor allem das Plazentagewicht, welches wesentlich höher lag als für Mangelentwicklungen in der Literatur beschrieben (BAZSO u. a. 1965, 1968, BUSCH 1972, VOGEL 1977, YOUNOSZAI u. HOWORTH 1969). Es bestand weiterhin eine positive Korrelation zwischen Plazentagewicht und Kindsgewicht (BUSCH 1972, KNAUS 1963, SCOTT 1966, ZSCHIESCHE u. GERLACH 1963). Die quantitative Bestimmung der Chorionzottenoberfläche zeigte auf, daß sie im Mittel zwar um ca. 18% unter dem Wert der Kontrollgruppe, der gut mit den in der Literatur angegebenen Werten für komplikationslose Schwangerschaften korrelierte (BENDER 1974, GEISSLER u. HOLTORFF u. HEMPEL 1972, HÖRMANN u. LEMTIS 1965, LAGA u. a. 1972), lag, jedoch wesentlich höher war als die für Mangelentwicklungen in der Literatur beschriebene (GEISSLER u. HOLTORFF 1972, VOGEL 1977).

Der Vergleich des Zottenreifestandes und des Bindegewebegehaltes der Zotten in Plazenten mit und ohne Heparintherapie ergab ein um cirka zehn Prozent höheres Vorkommen reifer Zottenstrukturen im Heparinkontingent. Bezüglich der Zottenstromafibrose wiesen unsere Untersuchungen in dem Heparinkontingent in 37% und in der Kontrollgruppe in 79% eine Zottenstromafibrose auf. Das bedeutete ein um mehr als das Zweifache niedrigeres Vorkommen einer Zottenstromafibrose bei den mit Heparin behandelten Plazenten. Dagegen war die Intensität und Ausdehnung in beiden Gruppen ungefähr gleich. Bei der Betrachtung der einzelnen Heparingruppen zeigte sich ein Absinken der Zottenstromafibrose nach einer Behandlungsdauer von $\geq$ 4 Wochen auf 25% bzw. 33% im Gegensatz zu den Behandlungsgruppen 0-2 und $\geq$ 2-4 Wochen in Höhe von 50%.

Das geringere Vorkommen einer Zottenstromafibrose in Plazenten mit Heparintherapie hatte zur Folge, daß ein ausreichender Gehalt an Stoffwechselmembranen zur Verfügung stand. Die morphometrischen Ausmessungen der Stoffwechselmembranen ergaben im Heparinkontingent im Mittel 2,5 m² und lagen somit um cirka 20% niedriger als der Medianwert der Kontrollgruppe mit 3,2 m². VOGEL (1975) gab für die Stoffwechselmembranen bei Plazenten von hypotrophen Neugeborenen (keine Heparintherapie) einen um cirka 60% kleineren Wert (M = 1,4 m²) an als bei eutrophen Neugeborenen (M = 4,1 m²). Die in der Literatur beschriebene pathologische Erhöhung der Kernknospen und Kernknoten bei Plazenten unter Hypoxiebedingungen, wie sie u.a. bei hypotrophen Neugeborenen und Gestose vorliegen können (BECKER in Födisch 1977, BECKER 1981, BOYD u. HAMILTON 1975, GERL u.a. 1973, FOX 1965, LUDWIG 1969, SCHUHMANN u. GEIER 1972, THEURING u. KEMNITZ 1974, THOMSEN 1955), ergab sich anhand unserer Meßergebnisse nicht. Vielmehr war auffallend, daß sowohl die absoluten als auch die relativen Werte von Kernknospen und Kernknoten im Mittel gering unter denen der Kontrollgruppe lagen.

Zusammenfassend kann hinsichtlich unserer Meßergebnisse gesagt werden, daß sowohl unsere makroskopischen, mikroskopischen als auch histometrischen Untersuchungen darauf hinweisen, daß eine längerfristige hochdosierte Heparintherapie in der Lage sein kann, den Circulus vitiosus: uteroplazentare Durchblutungsinsuffizienz - Prästase - Hyperkoagulabilität - Fibrindeposition - erhöhte uteroplazentare Durchblutungsinsuffizienz (LUDWIG 1969) mit seinen negativen Auswirkungen auf die innere Ausgestaltung der Zotten und auf die Größe der Plazenta zu unterbrechen. Dies bedeutet, daß Plazenten nach langfristiger Heparintherapie deutlich weniger geschädigt sind als zu erwarten war.

Es stellte sich die Frage, inwieweit hatte die Heparingabe, bedingt durch die verbesserten plazentaren Bedingungen, einen positiven Effekt auf das fetale Wachstum.

Das Geburtsgewicht des Heparinkontingents lag im Mittel mit 2.650 g deutlich unter dem der Kontrollgruppe mit 3.250 g. Auffallend war, daß mit zunehmender Dauer der Heparingabe der prozentuale Anteil der Kinder mit einem Gewicht kleiner-gleich 2.500 g abnahm. Eine Ausnahme bildeten zwei Werte aus der Gruppe der sechs- bis achtwöchigen Behandlung; die Anamnese der Mütter wies hier einmal Heroinabhängigkeit und einmal Nikotinabusus auf. Die in der Literatur beschriebene erhöhte Gefährdung der mangelentwickelten Kinder sowohl intrauterin als auch post partum ist bekannt (BAZSO u.a. 1964, KLOOS u. VOGEL 1974, KLOOS in Födisch 1977, LOW 1978, SCOTT 1966, Vogelin Födisch 1977, THEURING u. KEMNITZ 1974 u.a.). So gibt SCOTT (1966) eine neonatale Letalität von 1,1% bei geringer Retardierung und 9,5% bei schwerer Retardierung (Normalkollektiv 0,9%) an. In unserem Heparinkontingent gab es drei totgeborene Kinder (= 4,4%) in den Behandlungsgruppen bis zu 6 Wochen, keines in den Behandlungsgruppen größer 6 Wochen.

Diese schweren Retardierungen kommen als Folge einer globalen, schleichend verlaufenden Plazentainsuffizienz zu Gesicht.

Der Beginn der Plazentainsuffizienz reicht, und das ist wichtig, u. U. in die frühfetale Entwicklungs- und Wachstumsperiode zurück (KLOOS in Födisch 1977). Eine prospektive Studie an Kindern mit einer intrauterinen Wachstumsstörung von LOW (1978) zeigte, daß diese Kinder, auch postpartum nach 12 Monaten, noch kleiner waren als die Kinder der Kontrollgruppe und auch eine geringe Verzögerung der körperlichen und geistigen Entwicklung dieser Kinder vorlag. Betroffen waren vor allem die Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner 2.300 g.

Wichtig ist der frühzeitige Beginn der Heparingabe, um die von KLOOS (in Födisch 1977) beschriebene chronische Plazentainsuffizienz mit der Folge der frühen Retardierung zu verhindern oder wenigstens abzuschwächen.

Die Zeitabhängigkeit für den Erfolg der Heparintherapie wird auch in der Literatur beschrieben (HOFFBAUER u. BUSCH 1972 a und b, HOFFBAUER u. VOGEL u. PETT 1977, KRAUSE 1975, KUBLI u. WERNICKE in Becker 1981, SENFT u.a. 1977). So stellte BERG (1979) folgende Prämissen für die Wirksamkeit der Heparintherapie auf: früher und prophylaktischer Einsatz, konsequente langandauernde Durchführung und Einsicht und Mitarbeit der Patientin.

7. Zusammenfassung

1. Es wurden 73 Plazenten von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Heparin behandelt wurden, makroskopisch, mikroskopisch und histometrisch untersucht. Die Indikation zur Heparin-Therapie war in 95% "intrauterine Mangelentwicklung", in weiteren 5% Thromboseprophylaxe bzw. Aortenbogensyndrom. Als Kontrollgruppe dienten 31 Plazenten von Frauen ohne Heparin-Therapie.

2. Die makroskopische Untersuchung berücksichtigte Plazentagewicht, den Plazentaquotienten, die Basalfläche sowie die Ausdehnung akuter und chronischer Durchblutungsstörungen, mikroskopisch wurden Zottenreifungsstörungen sowie die Zottenstromafibrose erfaßt. Die histometrische Untersuchung erstreckte sich auf die Menge von inter- und perivillösen Mikrofibrinabscheidungen, die Bestimmung der Chorionzottenoberfläche und die der Stoffwechselmembranen sowie die Menge an Kernknospen und Kernknoten.

3. Wichtigstes Ergebnis der morphologischen Untersuchung war der Nachweis einer signifikanten Minderung von Mikrofibrinablagerungen in Plazenten nach einer Heparin-Behandlung von mehr als 6 Wochen Dauer gegenüber Plazenten mit nur kurzfristiger Heparin-Behandlung (2 p unter 0,01).

4. Eine Zottenstromafibrose war in der Heparingruppe um mehr als das Zweifache seltener als in der Kontrollgruppe nachzuweisen.

5. Das Plazentagewicht lag in der Heparingruppe im Mittel unter dem der Kontrollgruppe. Es stieg mit Fortdauer der Heparingabe an. Parallel zum Plazentagewicht sahen wir auch eine geringfügige Steigerung der Ausdehnung der Chorionzottenoberfläche und ihres Stoffwechselmembrananteils.

6. Durchblutungsstörungen und Zottenreifungsstörungen waren im Heparinkontingent geringfügig seltener als in der Kontrollgruppe vertreten.

7. Die Werte für Kernknospen und Kernknoten lagen in der Heparingruppe im Mittel unter denen der Kontrollgruppe.

8. Die Minderung von inter- und perivillösen Mikrofibrinabscheidungen sowie die seltener zu beobachtende Zottenstromafibrose nach langdauernder Heparin-Behandlung über 6 Wochen weist auf einen positiven Effekt der Behandlung auf intraplazentare Durchblutungsgröße und Zottenaustauschfläche hin.

8. Literaturverzeichnis

1. Aherne, W.
   M. S. Dunnill
   Quantitative aspects of placental structure. J. Path. Bact. 91 (1966 a) 123 - 139

2. Aherne, W.
   M. S. Dunnill
   Morphometry of human placenta. Brit. med. Bull. 22 (1966 b) 5 - 8

3. Anger, H.
   Heparin als Therapiemodell in der Behandlung der Plazentainsuffizienz. Fortschr. Med. 92 Jg. (1974) Nr. 26 1.045 - 1.048

4. Appel, W.
   Antikoagulantien und Thrombolytika in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Zschr. Allgemeinmedizin 47, Nr. 7 (1971) 345 - 350

5. Baertschi, U.
   J. Schmid
   P. J. Keller
   Der Einfluß von Heparin auf die Plazentafunktion. Zschr. Geburtshilfe u. Perinatol., 178 (2), (1974) 111 - 117

6. Bazso, J.
   J. Gaal
   A. Boros
   Untergewichtige Neugeborene am Termin. Zbl.Gynäk 11 (1964) 364 - 372

7. Bazso, J.
   J. Gaal
   Histologische Untersuchungen der Plazenta bei im intrauterinen Wachstum zurückgebliebenen Neugeborenen. Zbl. Gynäk 40 (1965) 1.356 - 1.366

8. Bazso, J.
   D. Abonyi
   Untersuchung der auf das Geburtsgewicht wirkenden Faktoren bei Zurückgebliebenheit im fetalen Wachstum. Zbl. Gynäk 11 (1968) 384 - 391

9. Becker, V.
   Funktionelle Morphologie der Plazenta. Arch. Gynäk 198 (1963) 349 - 355

10. Becker, V.
    Patholog.-anatom. Aspekte der Plazentainsuffizienz. Z. Geburtshilfe u. Perinat., 176, (1972) 349 - 355

11. Becker, V. — Plazentainsuffizienz. Path.-anatom. Diagnostik. Med. Klinik 69 (1974) 874 - 879

12. Becker, V. — Pathologie der Plazenta. Spez. path. und diagn. Problme. In: Födisch, H. J., Neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta, Stgt. 1977, 26 - 44

13. Becker, V. — Physiologie und Pathologie von Plazenta, Eihäuten und Fruchtwasser. In: Käser u. a. Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II, Teil 1, Stgt. 1981, 2.1-2.24

14. Becker, V. U. Bleyl — Placentarzotte bei Schwangerschaftstoxikose und fetaler Erythroblastose im fluorescenzmikroskopischen Bilde. Virchows Arch. path. Anat. 334 (1961) 516 - 527

15. Becker, V. Th. H. Schiebler F. Kubli — Die Plazenta des Menschen. Stuttgart - New York 1981

16. Bender, H. G. — Morphometrie der Placentainsuffizienz. Verh. dtsch. Ges. Path. 57 (1973) 398

17. Bender, H. G. — Placenta-Insuffizienz. Morphometr. Untersuchungen am Modell der Rhesus-Placenta. Arch. Gynäk. 216 (1974) 289 - 300

18. Bender, H. G. — Quantitative morpholog. Aspekte der Plazenta. Arch. Gynäk. 219 (1975) 365 - 367

19. Berg, D. V, Meltzer — Outpatient Management of Placental Insufficiency with Heparin. J. Perinat. Med. 6/3 (1978) 141 - 148

20. ten Berge, B. S. — Placentadegeneration durch vasculäre Schwangerschaftstoxikose. Berl. Med. 11 (1960) 470 - 472

21. Bonnar, J. — Long-term heparin for thrombo-embolic, Complications in Pregnancy. Referat International Heparin-Symposium, King's College Hospital medical School, University of London, July 1975

22. Bonnar, J.; C. W. G. Redman; B. L. Sheppard — Treatment of fetal growth Retardation in utero with Heparin and Dipyridamole. Eur. J. Obstet. Gynecol. 5/1-2 (1975) 123 - 134

23. Boyd, J. D.; W. J. Hamilton — The Human Placenta, London and Basingstoke 1975

24. Brehm, R.; H. Janisch — Heparintherapie der EPH-Gestose, Dtsch. med. Wschr. 97 Nr. 11 (1972) 417 - 425

25. Busanny-Caspari, W. — Zur Morphogenese des Fibrinoids in Placenta und Decidua. Virchows Arch. path. Anat. 322 (1952) 452 - 460

26. Busanny-Caspari, W. — Fibrin - Fibrinoid. Acta histochem. 4 (1957) 304 - 313

27. Busch, W. — Makroskopische und mikroskopische Plazentabefunde bei Mangelgeburten aus Einlingsschwangerschaften. In: Die Spätgestose, EPH-Gestose, hsg. von E. T. Rippmann, Basel (1969) 263 - 269

28. Busch, W. — Die Placenta bei der fetalen Mangelentwicklung. Arch. Gynäk. 212 (1972) 333 - 357

29. Chupin, L.; J. M. Hermann; R. Maillet u.a. — Effects de L'Heparine dans L'hypotrophie foetale d'origine vasculaire maternelle. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 7/4 (1978) 849 - 854

30. Döring, W.; K. Kloos — Morphologische Routinediagnostik der Plazenta. Münch. med. Wschr. 106 (1964) 1.849 - 1.855

31. Ehrhardt, G.
D. Gerl
Eine einfache Methode zur Bestimmung der Zottenoberfläche von Plazenten mit Hilfe der Flächenintegration nach der "Nadelmethode". Zbl. Gynäk. 23 (1970) 728 - 731

32. Ehrhardt, G.
D. Gerl
B. Wasmund
Morphometrische Untersuchungen der Frühgeborenenplazenta unter besonderer Berücksichtigung der Mikrofibrinablagerungen. Zbl. Gynäk. 94 (1972) 1.110 - 1.115

33. Estel, Ch.
D. Gerl
J. Kadner
K. P. Kreuzinger
Verhältnis von fetaler Gefäß- zu Zottenoberfläche in der menschlichen Plazenta. Zbl. Gynäk. 95 (1973 a) 113 - 116

34. Estel, Ch.
D. Gerl
J. Kadner
M. Günther
G. Ehrhardt
S. Baumgärtel
R. Möhr
Verhältnis von fetaler Gefäßoberfläche zu Zottenoberfläche in Plazenten von Frühgeborenen. Zbl. Gynäk. 95 (1973 b) 1.518 - 1.522

35. Estel, Ch.
J. Kadner
D. Gerl
M. Günther
G. Ehrhardt
E. Bretschneider
Morphometrische Untersuchungen an Plazenten bei Morbus haemolyticus neonatorum. Zbl. Gynäk. 96 (1974) 402 - 405

36. Fox, H.
The significance of villous syncytial knots in the human placenta. J. Obstet. Gynec. 72 (1965) 347 - 355

37. Fox, H.
Perivillous fibrin deposition in the human placenta. Am. J. Obstet. Gynec (1967) 245 - 251

38. Fox, H.
Fibrinoid necrosis of placental villi. J. Obstet. Brit. 75 (1968) 448 - 452

39. Gauer-Kramer-Jung
Die Physiologie des Menschen, Bd. 17, München-Berlin-Wien 1972

40. Geissler, U.
J. Holtorff
K. Hempel
Morphometrische Studien an der Plazenta, Teil I. Zbl. Gynäk. 94 (1972) 4 - 11

41. Geissler, U.
J. Holtorff
Morphometrische Studien an der Plazenta, Teil II. Zbl. Gynäk 94 (1972) 888 - 898

42. Gerl, D.
G. Ehrhardt
Morphologische Untersuchungen des "Fibrinoid" der menschlichen Plazenta. Zbl. allg. Path. 112 (1969) 237 - 243

43. Gerl, D.
G. Ehrhardt
Quantitative Bestimmungen des "Fibrinoid" der menschlichen Plazenta. Zbl. Gynäk. 92 (1970) 617 - 623

44. Gerl, D.
G. Ehrhardt
K. H. Eichhorn
Quantitative Bestimmungen einzelner Zottenbestandteile an der normalen Plazenta. Zbl. Gynäk. 95 (1973 a) 8 - 11

45. Gerl, D.
H. Eichhorn
K. H. Eichhorn
H. Franke
Quantitative Messungen syncytialer Zellkernkonzentrationen der menschlichen Plazenta bei normalen und pathologischen Schwangerschaften. Zbl. Gynäk. 95 (1973 b) 263 - 266

46. Gerl, D.
Ch. Lippold
Ch. Estel
J. Kadner
K.-P. Kreuzinger
Quantitative Betrachtungen der Chorionzottengefäßoberfläche in der Frühschwangerschaft. Zbl. Gynäk. 95 (1973 c) 886 - 889

47. Hein, T.
Untersuchungen z. quant. Zusammensetzung spätfetalen Hodengewebes in Korrelation zu Reifungs- und Durchblutungsstörungen der Placenta. Inaug. Diss. Berlin 1979

48. Hoffbauer, H.
W. Busch
Die Erfolge einer Dauerheparinisierung bei intrauteriner Mangelentwicklung. Perinatale Medizin, Bd. III, Hsg. v. E. Saling, J. W. Dudenhausen, Stuttgart 1972 a. 221 - 225

49. Hoffbauer, H.
W. Busch
Bei Mangelentwicklung des Feten rechtzeitig mit Heparin behandeln. Medical Tribune Kongreßbericht vom 4. Dt. Kongreß für Perinat. Med. In: Medical Tribune, Ausg. Deutschl. 7, No.Bs. 1, 19/1972 b

50. Hoffbauer, H.
M. Vogel
Pathologische Fibrinierung der Plazenta und ihre Bedeutung für den fetomaternen Stoffaustausch. In: Perinatale Medizin, Bd. VI, Hsg. v. E. Saling, J. W. Dudenhausen, E. Schmidt, Stuttgart 1974, 155 - 156

51. Hoffbauer, H.
M. Vogel
A. Pett
The diagnosis and Therapy of Intrauterine Growth Retardation with Special Regard to Heparin. In: Poor Intraut. Fetal Growth ed. B.A. Salvadori Bacchi-Modena, Minerva Medica 1977, 339 - 343

52. Hörmann, G.
Ein Beitrag zur funktionellen Morphologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 184 (1953) 109 - 123

53. Hörmann, G.
Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 191 (1958) 297 - 344

54. Hörmann, G.
Die Fibrinoidisierung des Chorionepithels als Konstruktionsprinzip der menschlichen Plazenta. Z. Geburtsh. Gynäk. 164 (1965) 263 - 269

55. Hörmann, G.
Morphologische Plazentadiagnostik. Klinik der Frauenheilkunde III (1978) 658/1 - 43

56. Hörmann, G
H. Lemtis
Die menschliche Plazenta. Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. III, Hsg. v. H. Schwalm, G. Döderlein, München 1965, 425 - 636

57. Horn, V.
F. Horálek
Über die sogenannte fibrinoide Substanz in der Plazenta. Zbl. allg. Path. 102 (1961) 514 - 521

58. Huber, C. P.
J. E. Carter
F. Vellios
Lesions of the circulatory system of the placenta. A study of 235 placentas with special reference to the Development of infarcts. Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961) 560 - 573

59. Jakobovits, A.
A. Traub
Klinische Bedeutung der fibrinoiden Degeneration von Chorionzotten. Zbl. Gynäk. 94 (1972) 16 - 21

60. Judaschke, K.
Zur diagnostischen Wertigkeit des Plazentaquotienten. Inaugural-Dissertation Berlin 1979

61. Kaufmann, P.
Fibrinoid. In: Becker, V. u.a.: Die Plazenta des Menschen, Stuttgart-New York 1981 101 - 111

62. Klingmüller, H.
Vergleichende Untersuchung von Kardiotokogrammveränderungen und morphometrischen Plazentabefunden. Inaugural-Dissertation Berlin 1979

63. Klingmüller-Ahting, U.
J. W. Dudenhausen
R. R. Dudenhausen
M. Vogel
Beziehungen d. humanen plazentaren Laktogens in mütterl. Serum in der Spätschwangerschaft z. Zottenoberfläche und zum Zottenreifestand der Plazenta. Z. Gebh. Perinat. 179 (1975) 132 - 138

64. Kloos, K. F.
Die Plazenta aus der Sicht der perinatalen Korrelationspathologie. In: Födisch, H. J.: Neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta, Stuttgart 1977, 77 - 83

65. Kloos, K. F.
M. Vogel
Pathologie der Perinatalperiode. Stuttgart 1974

66. Kloosterman, G. J.
Placenta en perinatale sterfte met zogenaamed on behende corzaak. In: Bull. Soc. Rog. Gynex. Obstet 33 (1963) 23 - 35

67. Knaus, H. H.
Das Gewicht der Plazenta und seine forensische Bedeutung. Zbl. Gynäk. 85 (1963) 177 - 186

68. Krause, W.
W. Böhm
U. Möller
B. Cimutta
K. H. Eichhorn
G. Syrbe
Probleme der Heparinbehandlung bei Verdacht auf intrauterine Retardierung. Zbl. Gynäk. 97 (1975) 982 - 991

69. Kubli, F.
K. Wernicke
Plazentainsuffizienz.
In: Becker, V., u.a.: Die Plazenta des Menschen, Stuttgart-New York 1981, 395 - 470

70. Künzel, W.
Die Therapie des Feten während der Schwangerschaft, Möglichkeiten und Grenzen. Fortschr. Med. 97 (1979)
975 - 980 und 991 - 994

71. Laga, E. M.
S. G. Driscoll
H. N. Munro
Comparison of placentas from two socioeconomic groups I. Morphometrie. Pediatrics 50 (1972) 24 - 32

72. Laga, E. M.
S. G. Driscoll
H. N. Munro
Quantitative studies of human placenta. I. Morphometry. Biol. Neonat. 23 (1973) 231 - 259

73. Little, W. A.
The significans of placental/fetal weight ratios. Amer. J. Obstet. Gynec. 79 (1969)
134 - 137

74. Low, J. A.
R. S. Galbraith
D. Muir
J. Karchmar
D. Campbell
Intrauterine growth retardation: A preliminary report of long-term morbidity. Amer. J. Obstet. Gynec. 130, Nr. 5 (1978)
534 - 545

75. Ludwig, H.
Pathologische Fibrinierung bei der Spätgestose. In: Die Spätgestose, Hsg. v. E. T. Rippmann, Basel 1969
69 - 94

76. Møe, N.
Deposits of fibrin and plasma proteus in the normal human placenta. An immunfluorescence study. Acta. path. microbiol. scand. 76 (1969) 74 - 88

77. Noack, E. J.
F. Stoz
R. A. Schuhmann
Morphometrische Untersuchungen an Plazentazotten reifer menschlicher Plazenten. Z. Geburtsh. u. Perinat. 185 (1981) 155 - 160

78. Norska, J.
B. Piotrowicz
Morphologische Untersuchungen der Plazenta bei intrauteriner Dystrophie des Fetus. Zbl. Gynäk. 94 (1972) 12 - 15

79. Ramsay, E. M.
W. M. Donnar
Placentual Vasculature and circulation. Stuttgart 1980, 79 - 84

80. Reichwein, D.
M. Vogel
Formen und Häufigkeit materno-plazentarer Durchblutungsstörungen bei Neugeborenen unterschiedlicher Gewichts- und Reifeklassen. Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972) 364 - 378

81. Rockenschaub, A.
Therapie der Eklampsie. Wien. Klin. Wschr. 82 (1970), Nr. 23, 430 - 431

82. Scheuner, G.
Zur Morphologie der materno-fetalen Stoffwechselschranke in der menschlichen Plazenta. Zbl. Gynäk. 97 (1975) 288 - 300

83. Schiebler, T. H.
Zur funktionellen Morphologie der reifen menschlichen Plazenta. In: Födisch, H. J.: Neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta, Stuttgart 1977, 3 - 12

84. Schiebler, T. H.
P. Kaufmann
Reife Plazenta. In: Becker, V. u.a.: Die Plazenta des Menschen, Stuttgart-New York 1981, 51 - 94

85. Schlief-Pflug, E.
Morphometrische Placenta-Untersuchungen bei EPH-Gestose. Inaugural-Dissertation, Berlin 1984

86. Schrodt, U.
Morphometrische Untersuchungen der Plazenta bei dystrophen Neugeborenen. Zbl. Gynäk. 92 (1970) 671 - 673

87. Schuhmann, R.
Histomorphologische Befunde an Plazenten bei EPH-Gestose. In: Perinatale Med., Bd. III, Hsg. v. E. Saling u.a., Stuttgart 1972, 649 - 654

88. Schuhmann, R.
G. Geier
Histomorphologische Befunde bei EHP-Gestose. Arch. Gynäk. 213 (1972) 31 - 47

89. Scott, K. E.
R. Usher
Fetal malnutrition: Its incidence, causes and effects. Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966) 951 - 963

90. Senft, H. H.
H. Kugener
W. Korte
Pathologie und Klinik der retardierten Kindesentwicklung. Diagnose und Therapie der Mangelentwicklung. Fortschr. Med. 95/39 (1977) 2.397 - 2.402

91. Sitte, H.
Morphometrische Untersuchungen an Zellen. In: Quantitative Methods in Morphology, Hsg. v. E. R. Weibel, H. Elias, New York 1967, 167 - 198

92. Stoz, F.
R. A. Schuhmann
E. J. Noack
Morphometrische Placentabefunde bei EPH-Gestose. Z. Geburtsh. u. Perinat. 186 (1982) 72 - 75

93. Theuring, F.
P. Kemnitz
Elektronenmikroskopische Plazentabefunde bei fetaler intrauteriner Wachstumsretardierung (sog. small-for-dates-babies). Zbl. allg. Path., Bd. 118 (1974) 82 - 89

94. Thomsen, K.
Placentarbefunde bei Spätgestosen und ihre ätiologische Zuordnung. Arch. Gynäk. 185 (1955) 476 - 503

95. Vogel, M.
Morphologische Äquivalente der respiratorischen und nutritiven Placentainsuffizienz. Arch. Gynäk. 213 (1973 a) 224 - 226

96. Vogel, M.
Plazentamorphologische Aspekte zur Formalgenese Frühgeborener und untergewichtiger Neugeborener. In: Perinatale Medizin, Bd. IV, Hsg. v. J. W. Dudenhausen, E. Saling, Stuttgart 1973 b 353 - 346

97. Vogel, M. Zur Biometrie der Plazenta eutropher Reifgeborener aus risikofreier Schwangerschaft und Geburt. Verh. dtsch. Ges. Path. 58 (1974) 581

98. Vogel, M. Plazentagröße und -struktur als Voraussetzung für den Wachstumsstand des reifgeborenen Kindes bei der Geburt, mit besonderer Berücksichtigung der Plazentationsstörungen, Habil.schr. Berlin 1975

99. Vogel, M. Morphologische Plazentabefunde bei fetaler Hypo- und Hypertrophie. In: Födisch, H. J.: neue Erkenntnisse über die Orthologie und Pathologie der Plazenta, Stuttgart 1977, 45 - 52

100. Vogel, M. Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen. In: Pathologie, Hsg. v. W. Remmele (1984) Bd. 3, 510 - 574

101. Wilkin, P. Morphogénèse. In: Le Placenta Humain. Hsg. v. J. Snoeck. Masson, Paris (1958) 23 - 70

102. Wrese, von, D. Qualitative und quantitative Untersuchungen an Plazenten von Müttern mit latentem Diabetes mellitus. Inaug. Diss. Berlin 1978

103. Wulf, K. H. Das Plazentainsuffizienzsyndrom (Ein klinisches Konzept). In: Z. Geburtsh. u. Perinatol. 185 (1981) 2 - 11

104. Wynn, R. M. Morphology of placenta. In: Biology of Gestation. Hsg. v. N. S. Assali, Bd. I, Academic Press, New York (1968) 94 - 184

105. Younoszai, M. K.
J. C. Haworth
Placental dimensions and relations in preterm, term and growth-retarded infants.
In: Amer. J. Obstet. Gynec. 103 (1969) 262 - 264

106. Zacks, S. J.
A. S. Blazar
Chorionic villi in normal pregnancy, preeclamptic toxemia, erythroblastosis and diabetes mellitus.
In: Obstet. Gynec. 22 (1963) 149 - 167

107. Zschieche, W.
H. Gerlach
Biometrische Untersuchungen über die Placenta und die Beziehungen zwischen Placenta und Frucht.
In: Arch. Gynäk. 198 (1963) 199 - 208

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. M. Vogel für die Überlassung des Themas und für die von ihm gewährte freundliche und geduldige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Für die Überlassung des Materials danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hoffbauer.

Lebenslauf

12.5.1947	Geboren in Neuenhaßlau(Hessen)
1953 - 1957	Besuch der Volksschule in Hasselroth
1957 - 1964	Besuch der Eberhardschule Hanau - Realschule für Mädchen -
1964 - 1966	Lehre als Industriekaufmann in Hanau mit Lehrabschlußprüfung
Okt. 1966 - März 1970	Tätigkeit als Kaufm. Angestellte in Hanau
14.3.1970	Heirat mit Bodo Schneider
April 1970 - Sept. 1971	Tätigkeit als Kaufm. Angestellte in Berlin
Okt. 1971 - Sept. 1974	Besuch der Fachhochschule für Wirtschaft Berlin; Ablegung der staatlichen Abschlußprüfung zum Betriebswirt (grad.)
Okt. 1974 - April 1981	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
27.4.1981	Erteilung der Approbation als Arzt
seit 1.9.1981	Assistenzärztin in der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik des Kreiskrankenhauses Neustadt a. Rbge.
19.3.1983	Geburt einer Tochter